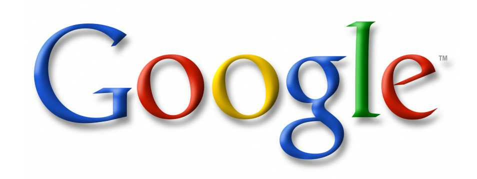
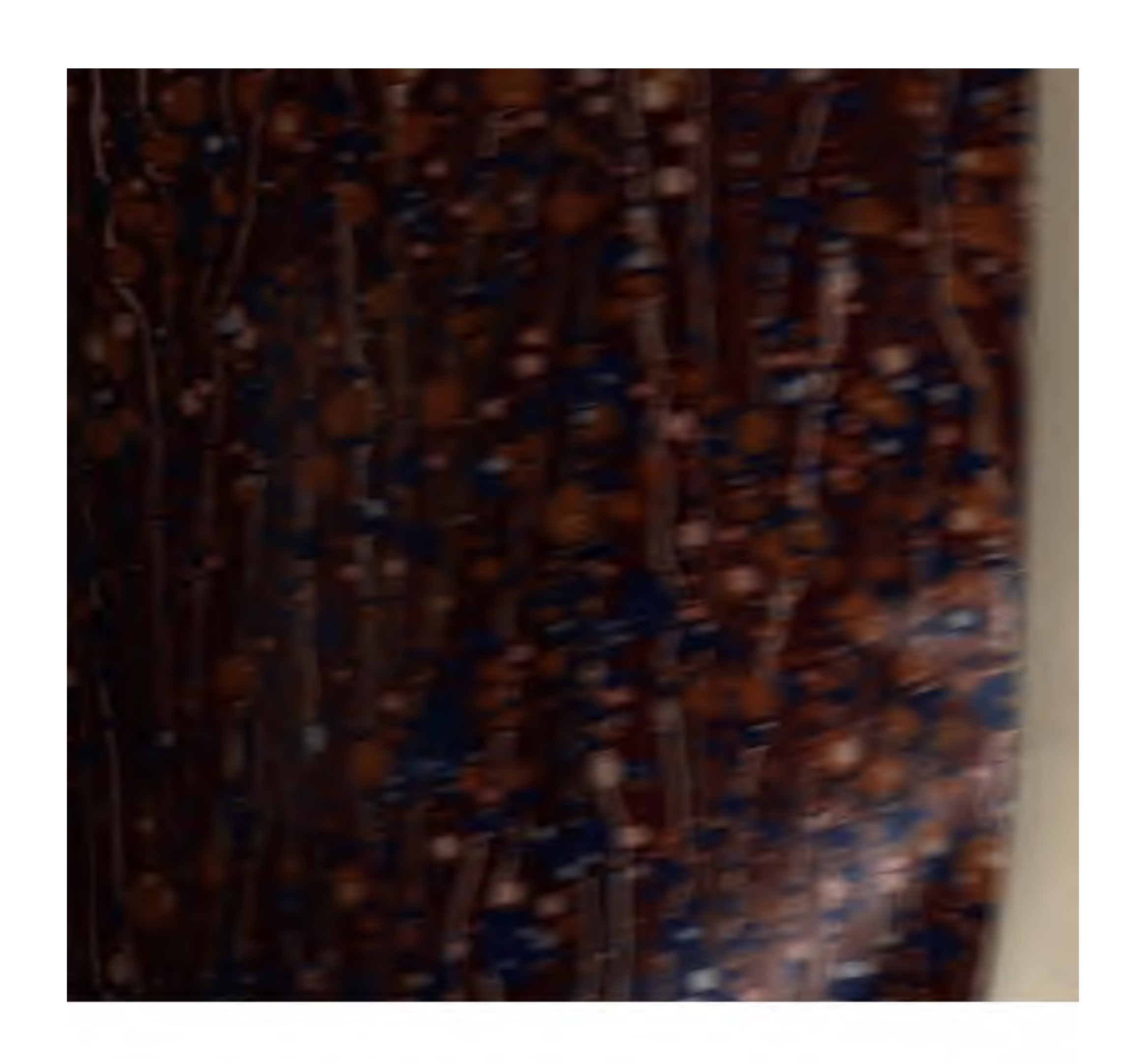




LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
1422 .J61 1903 2 STOR
XIIIe Congres international d'hygiene


LANE
MEDICAL
LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
1885
LEVI COOPER LANE FUND



XIII[e] CONGRÈS INTERNATIONAL

D'HYGIÈNE ET DE DÉMOGRAPHIE

tenu à Bruxelles du 2 au 8 septembre 1903

SOUS LA HAUTE PROTECTION DU ROI LÉOPOLD II
ET LA PRÉSIDENCE D'HONNEUR DE S. A. R. LE PRINCE ALBERT

COMPTE RENDU DU CONGRÈS

TOME II

PREMIÈRE DIVISION. — HYGIÈNE.

SECTION I.

Bactériologie.

BRUXELLES
P. WEISSENBRUCH, IMPRIMEUR DU ROI
EDITEUR
49, RUE DU POINÇON, 49

1903

TABLE DES MATIÈRES DU TOME II

Quatrième question. — *Unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux.*

Rapport de M. L. Grimbert, de Paris.
— de M. le professeur Dr Lœffler, de Greifswald.
— de M. le Dr Malvoz, de Liége.

Cinquième question. — *La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne : le bacille de Koch ?*

Rapport de M. le professeur Dr Arloing, de Lyon.
— de M. le Dr De Jong, de Leyde.
— de M. le professeur Dr Fibiger, de Copenhague.
— de M. le professeur Dr Gratia, de Bruxelles.

Compte rendu des séances.

Répertoire par ordre alphabétique des auteurs et des orateurs.

PREMIÈRE DIVISION. — HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Séance du 2 septembre 1903.

Président d'honneur belge : M. le Dr WILLEMS.

Président : M. le Dr VAN ERMENGEM.

Vice-président : M. le Dr DENYS.

Secrétaire : M. le Dr BORDET.

— La séance est ouverte à 2 heures.

M. LE PRÉSIDENT VAN ERMENGEM souhaite la bienvenue aux membres de la section et prie celle-ci de désigner ses présidents d'honneur.

Sont désignés :

Allemagne : MM. EHRLICH, GRUBER, KIRCHNER, LOEFFLER, PFEIFFER.
Angleterre : MM. COPEMAN, DELÉPINE, NUTTALL, WOODHEAD.
Autriche-Hongrie : MM. HUEPPE, PRAUSNITZ, PREISZ, WEICHSELBAUM.
Danemark : M. MADSEN.
Espagne : M. LLORENTE.
France : MM. ARLOING, CALMETTE, CHAUVEAU, METCHNIKOFF, VAILLARD.
Italie : MM. BELFANTI, CELLI.
Luxembourg : M. PRAUM.
Pays-Bas : M. SPRONCK.
Suisse : M. D'ESPINE.

M. CHAUVEAU vient occuper le fauteuil de la présidence. Il donne la parole aux rapporteurs chargés de traiter la première question : *Mode*

d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques.

M. Gruber (Munich) se déclare entièrement d'accord sur presque tous les points avec M. Bordet, l'un des premiers maîtres dans les questions d'immunité. Il se rallie notamment à la manière de voir de ce savant en ce qui concerne le fait suivant : les substances susceptibles de provoquer la production d'anticorps (on peut donner à ces substances le nom de matières antigènes), lorsqu'on les injecte dans l'organisme, ne sont pas nécessairement toxiques. Il n'y a aucune raison d'admettre un rapport entre leur toxicité ou leur activité et leur propriété de faire naître des anticorps. C'est par hasard que certains antigènes sont toxiques; c'est aussi par hasard que certains poisons sont antigènes.

En quelle particularité de ces substances réside la faculté antigène, on l'ignore. Au point de vue de leur nature chimique, ce qu'on peut dire c'est qu'il s'agit de molécules très compliquées, de substances albuminoïdes ou voisines des albumines.

Les recherches remarquables de Pick, à Vienne, ouvrent la voie pour la connaissance exacte de ces substances.

M. Gruber considère comme certain que l'antigène et l'anticorps réagissent chimiquement; toutefois, il faut prendre ce mot « chimiquement » dans son acception la plus large.

Un progrès considérable a été réalisé récemment, lorsqu'il fut démontré que l'antigène et l'anticorps réagissent l'un sur l'autre comme des substances douées d'affinité faible; les deux substances ne se neutralisent jamais complètement; la combinaison se fait peut-être en proportions variables, ainsi que le font supposer les recherches de Bordet sur l'hémolyse, celles de Eisenberg et Volk, Landsteiner Joos, sur les agglutinines et les précipitines.

Le travail classique d'Arrhenius et Madsen montre que la neutralisation fractionnée de toxine et d'antitoxine s'opère exactement d'après la formule même qui régit la neutralisation fractionnée d'un acide faible par une base faible.

Le fait d'une neutralisation incomplète, l'existence d'affinité faible expliquent bien des phénomènes restés obscurs; notamment dans une certaine mesure la longue durée d'incubation de l'empoisonnement diphtérique, l'impossibilité de remédier sûrement, même en employant de fortes doses de sérum, au marasme diphtérique, l'hypersensibilité d'animaux hyperimmunisés, le fait que certains mélanges de toxine et d'antitoxine ont à la fois des propriétés toxiques et antitoxiques, etc.

Que dans un certain nombre de cas tout au moins l'antigène et l'anti-

corps s'unissent en proportions variables, c'est ce que semble bien démontrer le fait observé par Landsteiner, que la combinaison de l'agglutinine et de la substance agglutinable se dissocie d'autant plus facilement que les microbes ont fixé plus d'agglutinine.

M. Gruber reconnaît que les agglutinines ne sont pas identiques aux immuncorps proprement dits. Il attribue le phénomène de l'agglutination au fait que la surface des éléments agglutinables devient visqueuse, grâce à une combinaison avec l'agglutinine.

M. Gruber nie qu'il existe une combinaison entre l'alexine (substance active des sérums normaux) et la préparine ou anticorps proprement dit (sensibilisatrice). Il pense que les deux substances agissent séparément sur les éléments sensibles (globules, microbes, etc.) et n'ont pas d'affinité l'une pour l'autre; bien plus, dans certains cas, l'alexine peut, à elle seule, détruire l'élément, conformément aussi aux recherches des Dr Schanzerbach et Schneider. Il explique la lyse par une modification de la membrane osmotique rendant celle-ci plus extensible et moins résistante à la pression intérieure.

Gruber défend contre les objections de M. Levaditi ses expériences tendant à prouver que l'alexine existe à l'état libre dans le sang circulant : certes, il est vrai que les anticorps préparateurs stimulent les phagocytes; mais on ne peut nullement attribuer à la phagocytose l'apparition de l'hémolyse et de l'hémoglobinurie qui surviennent après injection à l'animal neuf de sérum hémolytique inactivé.

Des recherches faites par MM. Domeny et Belkei dans le laboratoire de M. Gruber démontrent *in vitro* également l'existence d'alexine libre dans le plasma.

M. Gruber fait la critique des recherches relatives à l'origine de l'alexine et arrive à cette conclusion que nos connaissances à cet égard sont encore incertaines. L'origine leucocytaire est entièrement incertaine, de même que la distinction d'une macro- et d'une microcytase; il pense, comme M. Bordet, que l'hypothèse la plus probable est celle de l'unité de l'alexine dans chaque espèce de sang. L'origine des anticorps est encore une énigme. Leur production a tous les caractères d'une sécrétion et défie par là toute explication chimique.

L'orateur considère comme non démontré que les anticorps des sérums normaux soient identiques avec ceux qu'on obtient en immunisant les animaux contre les diverses substances antigènes. Il combat de même les interprétations si téméraires relatives au nombre des anticorps dans les sérums d'animaux neufs ou immunisés (agglutinines partielles, etc. et à la stricte spécificité de toutes ces substances.

Il insiste spécialement sur la grande importance des résultats de

Landsteiner montrant qu'un élément agglutinable donné peut absorber simultanément plusieurs agglutinines différentes, en quantité variable il est vrai. Il en résulte donc qu'une même agglutinine peut participer à des agglutinations diverses, c'est-à-dire portant sur des éléments différents.

M. Wassermann (Berlin). — La production des anticorps est la conséquence d'une réaction biologique. Pour que cette réaction apparaisse, une affinité spécifique des groupes haptophores pour certains groupements de l'organisme vivant est nécessaire. L'union de ces deux genres de groupements doit s'opérer et exercer une certaine excitation.

L'affinité est la clef de ces problèmes. Cette affinité est *in vivo* variable : on ne peut pas comparer directement les résultats obtenus *in vitro* avec ceux qu'on observe *in vivo*.

M. Bordet (Bruxelles) pense, comme son rapport a été imprimé il y a quelque temps déjà, et envoyé aux membres du Congrès, qu'il serait inutile de le considérer en détail. Il se bornera donc à énoncer rapidement quelques conclusions :

1° Il est très vraisemblable que la combinaison des toxines avec les antitoxines s'opère suivant des proportions variables. Cette manière de voir s'appuie notamment sur des expériences dans lesquelles on fait intervenir les alexines et les antialexines ; elle est en outre en harmonie avec de nombreux faits expérimentaux. Ce mode de combinaison régit très probablement aussi l'union des substances actives des sérums (agglutinines, alexines, etc.), avec les éléments sensibles (globules, microbes). L'existence des toxoïdes est peu vraisemblable ;

2° La théorie d'après laquelle la cellule sensible à la toxine sécrète l'antitoxine ne paraît pas confirmée par les faits. Certes, que la cellule sensible fixe le poison, la chose est vraisemblable, conformément aux données de MM. Wassermann et Takaki, sans être démontrée d'une manière vraiment irréfutable. Mais cette notion ne nous force nullement à admettre, comme le voudrait la théorie de M. Ehrlich, que l'antitoxine serait identique aux récepteurs cellulaires, c'est-à-dire avec les éléments chimiques qui, dans les cellules, fixent le poison. L'hypothèse la plus satisfaisante relativement à l'origine des antitoxines est celle émise par M. Metchnikoff et qui attribue un rôle important aux cellules phagocytaires. En tout cas, il est très probable que tous les anticorps (antitoxines, sensibilisatrices, etc.) proviennent de la même catégorie de cellules ;

3° L'hypothèse de groupements spécifiques nettement différenciés (groupes haptophores, toxophores, zymotoxiques, etc.) au sein des molé-

cules des substances actives, peut servir à exprimer les faits, mais non à les expliquer. Il n'y a là qu'une représentation symbolique et conventionnelle;

4° La bactériolyse et l'hémolyse sont dues à deux substances indépendantes l'une de l'autre, l'alexine et la sensibilisatrice, qui ne contractent entre elles aucune combinaison;

5° Il n'y a pas lieu d'admettre une excessive multiplicité des sensibilisatrices, agglutinines, etc., dans un même sérum spécifique. D'autre part, rien ne prouve l'existence, dans un même sérum neuf, de nombreuses alexines différentes. Il faut se défier de la méthode dénommée « méthode de l'absorption spécifique »; en effet, les éléments sensibles absorbent rarement la totalité des substances actives du sérum, capables de les impressionner; il s'établit bientôt un état d'équilibre, l'élément devient d'ailleurs d'autant moins avide de substance active qu'il en a déjà fixé davantage.

M. Pfeiffer (Königsberg) résume son rapport et donne lecture de ses conclusions.

M. Denys (Louvain). — L'immunité contre le streptocoque pyogène est due surtout à la présence dans le plasma d'une substance qui actionne la phagocytose du streptocoque par les leucocytes. Les leucocytes des animaux vaccinés ne se distinguent pas par des propriétés spéciales des leucocytes des animaux neufs. Le facteur principal de l'immunité se trouve dans le plasma. On doit admettre que la substance immunisante agit sur les streptocoques. Si l'on ajoute du sérum de cheval vacciné contre le streptocoque à un bouillon de streptocoques, on produit l'agglutination des microbes. Ceux-ci tombent au fond et peuvent être lavés facilement à plusieurs reprises, de façon à éloigner le sérum provenant de l'animal vacciné. Or, les microbes qui ont été touchés par le sérum ont perdu leur virulence et sont phagocytés facilement par les leucocytes. La substance vaccinante développe donc son action en modifiant les streptocoques.

M. le Dr Goebel résume en langue française les exposés de MM. Gruber et Wassermann.

— La séance est levée à 5 heures.

Séance du 3 septembre (matin).

— La séance est ouverte à 9 heures.

M. Loefler préside.

M. Belfanti présente son rapport sur la première question.

M. le président déclare ouverte la discussion des rapports relatifs à la première question.

M. Hahn. — Le point qui provoque les objections les plus sérieuses de la part de ceux qui n'ont pas adopté d'emblée la théorie d'Ehrlich, c'est le transport, dans le domaine biologique, de conceptions chimiques purement théoriques. Les travaux d'Arrhenius et Madsen semblent nous conduire sur un terrain plus solide, et c'est ce qui explique la satisfaction avec laquelle ces travaux ont été accueillis, notamment par Gruber. On est en droit d'attendre beaucoup des études poursuivies dans cette direction; toutefois, on peut se demander si, à l'heure actuelle, on est autorisé à assimiler, sans autre preuve, les réactions décrites par Madsen et Arrhenius, qui prennent cours entre la toxine et l'antitoxine, mais qui, toujours, ont été observées *in vitro*, avec celles qui s'effectuent dans l'organisme. M. Hahn se déclare d'accord avec M. Gruber sur le point suivant : il n'a pas été démontré que l'alexine est vraiment un ferment protéolytique; on n'a pas démontré que l'action bactéricide d'un sérum ou d'un extrait leucocytaire s'accompagne d'une influence protéolytique simultanée. Les anticorps donnent lieu à la même remarque.

Pour ce qui concerne l'élaboration des anticorps, on a remarqué que toutes les substances antigènes ne provoquent pas avec une égale facilité cette élaboration; cela est vrai surtout pour la production des antiferments, où l'individualité des animaux joue un grand rôle. Ainsi, on n'a réussi que dans un seul cas, malgré de nombreuses tentatives, à obtenir un sérum actif contre la zymase. Morgenroth et d'autres savants ont insisté également sur la difficulté d'obtenir des anticorps par injection de ferments.

M. Levaditi désire faire deux remarques à propos des rapports de M. le professeur Gruber et de M. le professeur Pfeiffer.

M. Gruber fait allusion, dans son rapport, aux expériences publiées par l'orateur il y a un an dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, expériences concernant le mécanisme de l'anémie et de l'hémoglobinurie que l'on constate chez les cobayes qui reçoivent dans la cavité périto-

néale 0.5 centimètre cube de sensibilisatrice hémolytique pour les hématies de cette espèce animale. D'après M. Gruber, ces phénomènes seraient dus à une dissolution extra-cellulaire de ces hématies s'opérant, grâce à la cytase hémolytique renfermée dans le plasma. Les expériences de M. Levaditi ont montré que cette interprétation n'est pas confirmée par les faits. En effet, d'une part, dans le péritoine des cobayes préparés, la destruction des globules rouges s'opère à l'intérieur des macrophages, et non pas en dehors de ces cellules. D'autre part, si on a soin de sacrifier les animaux à un moment où l'anémie est prononcée et où l'hémoglobinurie est absente, on constate : 1° que le plasma ne renferme pas d'hémoglobine; 2° que les hématies circulantes sont fortement sensibilisées et 3° que le sérum renferme autant de cytase qu'un sérum de cobaye neuf. Des hématies sensibilisées peuvent, par conséquent, exister *in vivo* dans un milieu qui est censé contenir de la cytase, sans qu'elles subissent l'hémolyse. Cela prouve suffisamment que le cytase hémolytique ne doit pas circuler librement dans le plasma.

M. Gruber a objecté à ces expériences qu'on n'a pas assez tenu compte du temps d'action. Mais il faut remarquer que la bactériolyse et la cytolyse s'opèrent *in vivo* avec plus de rapidité qu'*in vitro*, et que si la cytase était libre dans le plasma, les hématies auraient eu largement le temps de se dissoudre et de perdre leur hémoglobine.

Mais ce que M. Gruber omet de dire, c'est qu'au moment même où les animaux ont été sacrifiés, il existait dans la rate une phagocytose très intense, si intense qu'elle pouvait suffisamment expliquer l'anémie, sans recourir à l'hypothèse de la dissolution extra-cellulaire.

Le rôle de la sensibilisatrice est dans l'organisme vivant, et lorsqu'on a eu soin d'éviter le phagolyse, celui d'un favorisant de la phagocytose, comme cela a été prouvé par les expériences de Sawtchenko et confirmé par les observations de M. Levaditi. Ce qui le prouve, c'est le fait mis en évidence, il y a déjà longtemps, par l'orateur et que M. Gruber donne comme neuf, à savoir que les polynucléaires qui, à l'état normal, n'englobent jamais les hématies, acquièrent ce pouvoir sous l'influence de cette sensibilisatrice.

M. Gruber rapporte un certain nombre d'expériences où l'on voit que l'anticomplément empêche chez l'animal la dissolution des hématies. M. Levaditi a publié, il y a déjà un an (*Société de biologie*, 1902), des recherches qui prouvent que l'anticytase introduite dans le péritoine du cobaye en même temps que la sensibilisatrice entrave l'anémie et l'hémoglobinurie. Mais cela ne saurait être nullement invoqué en faveur de la liberté de la cytase. En effet, l'anticomplément n'empêche pas l'anémie, parce qu'elle neutralise le complément, mais bien parce que, grâce à ses

qualités leucotoxiques, elle entrave l'érythrophagocytose, comme le montre l'étude histologique de la rate des animaux qui reçoivent de l'anticomplément, et des cobayes témoins.

M. Pfeiffer, dans son rapport, invoque, en faveur de la combinaison chimique entre le complément et l'ambocepteur, le phénomène de Neisser et Wechsberg. La conception de M. Ehrlich s'appuie sur d'autres faits plus remarquables, pour que l'on ait besoin de recourir à ce phénomène qui, d'après les expériences de l'orateur, ne saurait être probant à ce point de vue. M. Levaditi a constaté, en effet (*Biologie*, 1902), qu'il ne s'agit pas là, comme le veulent ces savants, d'une déviation du complément par les ambocepteurs en excès, mais d'une neutralisation de ce complément par des amboceptoïdes.

M. Madsen désire faire quelques remarques à ce qu'a dit hier M. Gruber à propos de la combinaison de la toxine avec l'antitoxine. D'après M. Gruber, deux théories sont actuellement probables : suivant la première la toxine se combinerait avec l'antitoxine en proportions fixes, mais la combinaison toxine-antitoxine serait partiellement dissociée, comme Arrhenius et Madsen l'ont jugé vraisemblable dans le cas de la tétanolysine. D'après l'autre théorie, la toxine pourrait se combiner avec l'antitoxine en proportions variables.

Quand il s'agit de choisir entre des théories différentes, M. Madsen pense qu'il faut toujours préférer celle qui s'adapte autant que possible aux phénomènes déjà connus dans les sciences exactes.

Eh bien, il y a entre ces deux théories cette grande différence, que la première a pour base une des lois fondamentales de la chimie moderne, la loi de l'effet des masses, et que le phénomène de dissociation est très général et très bien étudié, tandis que l'autre théorie, celle de la combinaison en proportions variables, ne trouve guère, dans le domaine de la chimie, des faits auxquels on puisse vraiment comparer les phénomènes observés pour les toxines et antitoxines.

Pour recourir à cette dernière hypothèse, il faudrait invoquer des faits qu'on ne pourrait interpréter d'aucune autre manière. Dans cet ordre d'idées, M. Gruber a cité une expérience de Salomonsen et Madsen, lesquels ont montré que chez un cheval activement immunisé contre la diphtérie, une seule forte injection de toxine diphtérique provoquait d'abord une baisse dans le pouvoir antitoxique, suivie d'une augmentation forte d'antitoxine, et enfin, environ le neuvième jour, une seconde baisse. Comme la dose de toxine injectée aurait pu être complètement neutralisée *in vitro*, par quelques centimètres cubes du sérum de ce cheval, Salomonsen et Madsen ont conclu que la neutralisation par la

toxine injectée n'était vraisemblablement pas la cause de la baisse constatée dans la teneur du sang en antitoxine.

Pour M. Gruber, cette baisse pourrait s'expliquer comme suit : dans les conditions de l'expérience l'avidité de la toxine serait augmentée, de telle sorte qu'elle pourrait neutraliser beaucoup plus d'antitoxine qu'auparavant. Si cette supposition était juste, l'avidité de la toxine serait augmentée plusieurs milliers de fois, ce qui est sans analogue dans la chimie.

Voyons s'il ne serait pas possible d'expliquer cette baisse d'antitoxine d'une autre manière.

Pour les anticorps, injectés dans les veines (immunisation passive), M. Madsen a démontré qu'ils disparaissent d'après une courbe régulière, et que la seconde baisse d'antitoxine, consécutive à une injection de toxine (immunisation active), suit la même loi. Ainsi il semble que l'antitoxine a toujours la même tendance à disparaître.

Dans le mémoire cité, MM. Salomonsen et Madsen ont avancé la supposition, que l'équilibre antitoxique dans l'immunisation active était établi par une production et destruction continuelles d'antitoxine. Si par une cause quelconque, par exemple empoisonnement par la toxine des cellules productrices de l'antitoxine, la production est paralysée, la quantité d'antitoxine dans le sang va diminuer tout de suite.

Voilà ce qui pourrait, peut-être, donner une interprétation de cette baisse.

Par la même occasion M. Madsen désire dire quelques mots à propos d'une remarque de M. Pfeiffer. D'après ce savant, il serait possible que la disparition des anticorps du sang soit due à la formation des anti-anticorps. Cela semble peu probable. Voici pourquoi : la disparition des anticorps suit la courbe mentionnée, c'est-à-dire qu'elle est la plus marquée dans les premiers jours après l'injection, de sorte qu'après trois à cinq jours la plus grande portion de l'anticorps injecté a disparu. Au contraire, la formation de l'anti-anticorps est extrêmement faible durant les premiers jours consécutifs à l'injection, et n'atteint son maximum que le huitième ou douzième jour. Ainsi ces deux courbes ne coïncident pas.

La disparition des anticorps d'après la loi mentionnée semble être un phénomène très général, observable aussi à propos des albumines (albumine d'œuf et de sérum de cheval), qui diminuent dans le sang tout à fait comme les anticorps. Il y a un certain intérêt à remarquer que la formule de cette courbe comprend celle de la vitesse de réaction ; on peut donc supposer que les anticorps subissent une sorte de combustion dans l'organisme.

M. Kraus désire apporter quelques nouveaux faits qui sont de nature à appuyer la théorie d'Ehrlich et qui peuvent servir à réfuter certains arguments dirigés contre elle.

M. Kraus aborde la question de savoir si la substance qui, dans les organes, fixe la toxine est identique à l'antitoxine. Si M. Wassermann n'a pu réussir à révéler, dans des liquides filtrés, la présence de la substance fixatrice (échec qui a permis à un adversaire de la théorie d'Ehrlich d'affirmer que la fixation de la toxine par les cellules était un phénomène d'absorption purement physique), il faut remarquer qu'au cours des recherches plus récentes, la substance qui neutralise les poisons a pu être extraite des organes au moyen d'une solution salée et qu'on l'a décelée dans des filtrats. Ainsi, chez des lapins dont le sang renferme normalement une petite dose d'antivibriolysine, M. Kraus a pu déceler cette matière dans les filtrats d'organes. Ces faits, qu'on peut constater aussi en employant la staphylolysine et d'autres lysines analogues, plaident en faveur de la théorie d'Ehrlich; en effet, il s'agit d'une mise en liberté de récepteurs.

Il semble que les organes les plus variés qui renferment ces substances fixatrices sont capables, dans des circonstances pathologiques, de produire de l'antitoxine. Comme M. Ehrlich l'a fait remarquer lui-même, ce ne sont pas nécessairement les éléments sensibles au poison qui produisent l'antitoxine. Au reste, les poisons injectés dans l'organisme semblent ne pas se fixer exclusivement sur les cellules sensibles; M. Kraus invoque à ce sujet des expériences sur la vibriolysine.

Comment se comportent les toxines injectées à des animaux dont le sang possède normalement de grandes quantités d'antitoxine? Si l'on injecte à des chiens de grandes quantités de megathériolysine, on constate qu'après l'injection le titre du sang en antilysine est resté constant, sans qu'on puisse déceler de la lysine fixée aux globules. Donc, chez ces animaux dont le sang contient beaucoup d'antilysine, la lysine est absorbée par les organes fixateurs, sans atteindre les globules rouges sensibles au poison. Des expériences portant sur des animaux activement immunisés montrent, de même, que la toxine injectée dans les veines n'est pas neutralisée par l'antitoxine circulante, mais qu'elle va se fixer sur certains organes. Il est vraisemblable que dans les expériences de MM. Salomonsen et Madsen, la baisse d'antitoxine ne doit pas être attribuée à la neutralisation de celle-ci par la toxine.

M. Kraus aborde la question des toxoïdes. On est d'accord pour admettre, avec M. Ehrlich, que le groupe toxophore n'intervient pas dans la production de l'antitoxine. Les idées d'Ehrlich sur la constitution des toxines se vérifient d'ailleurs à propos d'autres substances

(substance agglutinable et précipitable). D'autre part, les immuncorps eux-mêmes peuvent subir *in vitro* une dégradation analogue à celle qu'on observe sur les toxines; ainsi, les agglutinines et les précipitines, avant d'être complètement détruites *in vitro*, perdent d'abord leur groupement précipitant, tout en conservant le groupement qui préside à la combinaison (agglutinoïdes, précipitoïdes, d'après Eisenberg et Volk, Kraus, Müller).

La substance précipitogène doit être considérée comme identique à la substance agglutinogène (Kraus et Joachim); les recherches de Kraus et von Pirquet montrent que la substance précipitable bactérienne, qu'on trouve dans les filtrats de culture, peut fixer de l'agglutinine.

M. Kraus pense qu'une même culture peut renfermer une série de poisons analogues, mais n'agissant pas tous sur les mêmes espèces animales; on peut rappeler à ce sujet les travaux de Markl sur la toxine pesteuse, et ceux de Wechsberg.

Comme M. Pfeiffer a abordé la question des antiimmuncorps, M. Kraus désire rappeler à cet égard les expériences qu'il a instituées avec M. Joachim, et d'après lesquelles on ne réussit pas à obtenir des antiantitoxines ni des antiagglutinines capables de neutraliser des antitoxines ou des agglutinines actives sur les poisons microbiens ou les microbes. Ce fait est entièrement en harmonie avec la théorie d'Ehrlich.

M. Kraus considère ensuite les théories de l'agglutination; il pense que celle-ci est due à la précipitation de la matière précipitable contenue dans les bactéries; cette thèse est d'accord avec l'identité reconnue par MM. Kraus et von Pirquet, de la matière agglutinable et de la matière précipitable.

M. Metchnikoff répond aux objections formulées dans la première séance par MM. Pfeiffer et Denys contre certains points de la théorie des phagocytes.

Il insiste sur l'absence de la substance bactéricide dans le plasma des animaux immunisés. Il s'appuie surtout sur les expériences de J. Bordet, répétées et développées par Levaditi, d'après lesquelles les vibrions cholériques, injectés directement dans la circulation des cobayes vaccinés contre ces microbes, ne subissent pas de transformation en granules, mais sont englobés à l'état de vibrions par les phagocytes. En présence de ce fait fondamental, tous les autres points de discussion (tels que l'absence du phénomène de Pfeiffer dans le tissu souscutané et dans le péritoine des animaux immunisés) perdent beaucoup de leur importance. M. Metchnikoff est prêt à faire la démonstration de l'exactitude des faits qu'il avait énoncés.

La substance bactéricide est un produit des phagocytes, intimement lié à ces cellules. Ce n'est que quand ces dernières subissent des lésions que la substance bactéricide pénètre dans les humeurs. La preuve du contraire, que les élèves de M. Malvoz, Falloise et Lambotte, ont cru déduire de leurs expériences avec du sang centrifugé, ne peut nullement être acceptée. Le liquide de ces observateurs est loin d'être du plasma sanguin, car la centrifugation prolongée auquel il a été soumis a dû inévitablement détruire une quantité de leucocytes.

Quant à la substance sensibilisatrice, son origine phagocytaire ne peut plus être niée. M. Pfeiffer l'attribue aux organes hématopoïétiques, mais il ne tient pas compte du fait que les ganglions lymphatiques ne produisent que des éléments blancs du sang.

L'objection de M. Denys, basée sur des expériences *in vitro*, ne peut être acceptée en présence du fait que chez des animaux immunisés, dont les sérums sont inactifs (comme par exemple chez des cobayes, vaccinés contre le charbon), la phagocytose est très abondante.

M. Ehrlich discute les objections de M. Gruber et particulièrement de M. Bordet, en faisant allusion notamment aux nouvelles recherches de M. Kyes sur le venin du cobra et à celles de M. Morgenroth sur la déviation du complément par les ambocepteurs hémolytiques.

M. Liebermann (Budapest) se bornera à considérer brièvement deux questions. Il considérera d'abord la théorie des chaînes latérales d'Ehrlich et recherchera ensuite si le fait que l'action des sérums nécessite parfois le concours de deux substances, l'immunkörper ou sensibilisatrice et le complément ou alexine, trouve des analogues dans le domaine des réactions chimiques bien définies.

Pour ce qui concerne la théorie des chaînes latérales, on doit remarquer qu'elle a rendu les services qu'on est en droit d'attendre d'une hypothèse; elle a coordonné les faits connus et en a fait connaître de nouveaux. Elle est jusqu'à présent la seule explication de la spécificité des sérums. A la vérité, le côté faible de la théorie est que l'on est forcé d'imaginer que le protoplasme possède une infinité de chaînes latérales : en effet, on a pu obtenir des anticorps actifs contre des substances très nombreuses (lait, sang, viande, etc.). Cette extrême multiplicité est difficile à accepter, d'autant plus que les molécules albuminoïdes ne sont douées que d'un petit nombre de groupements pouvant entrer en réaction avec d'autres corps et se souder avec eux. Néanmoins cette objection à la théorie d'Ehrlich peut être levée si l'on accepte que bien qu'étant relativement peu nombreux, les groupements capables d'entrer en réaction chimique peuvent différer par leur position au sein de la molécule albu-

minoïde et, par conséquent, dans le protoplasme vivant leur position relative pourra changer par déplacement de chacun de ces divers groupements. Dès lors, un nombre même faible de groupements actifs pourront être disposés de tant de manières différentes que, à un endroit déterminé de la molécule albuminoïde ou bien encore à un albuminoïde déterminé entrant dans la composition du protoplasme, ne pourra s'unir qu'une seule matière de constitution également bien déterminée, tandis qu'un autre corps autrement constitué ne pourra réagir qu'en d'autres endroits, là où le groupement des chaînes latérales le permet.

Quant à la seconde question, voici une analogie offerte par la chimie. On constate que la teinture de gayac, lorsqu'elle a été pendant quelque temps au contact de l'air, contient de l'oxygène actif, lequel ne se laisse pas entraîner si l'on fait barboter des gaz indifférents, ce qui montre qu'il n'est pas simplement à l'état dissous, mais qu'il est combiné d'une façon quelconque. Si l'on ajoute à cette teinture un peu d'une diastase, le liquide devient immédiatement bleu, à la suite de la formation, par oxydation, d'un acide aux dépens de la résine de gayac. Le fait intéressant est que la résine, bien que renfermant de l'oxygène actif combiné, ne s'oxyde pas pour devenir de l'acide gayaconique aussi longtemps qu'on ne fait pas intervenir la diastase. Il y a là une analogie complète avec l'action des sérums bactério- ou hémolytiques pour laquelle deux substances sont nécessaires. Dans l'exemple cité, l'élément sensible est représenté par la résine de gayac, l'alexine par l'oxygène actif et la sensibilisatrice par la diastase.

— La séance est levée à midi.

Séance du 3 septembre (après-midi).

M. LE PRÉSIDENT LOEFFLER donne lecture d'une lettre de M. le professeur Schütz, qui ne peut assister au Congrès.

On poursuit la discussion des rapports relatifs à la première question.

M. BORDET, à propos des considérations émises par M. Ehrlich pendant la séance précédente, insiste particulièrement sur ce fait, que le point essentiel de la théorie des chaînes latérales, c'est l'identité des anticorps, des antitoxines notamment, avec les récepteurs cellulaires, identité qui, jusqu'à présent, n'est nullement démontrée. Cette notion constitue le

centre de la théorie tout entière ; c'est donc sur elle, semble-t-il, que la discussion devrait surtout porter.

M. GRUBER remarque, à propos de la théorie de l'agglutination, que l'hypothèse primitive de Paltauf, d'après laquelle le précipité naissant dans le liquide envelopperait les bactéries et les entraînerait, est controuvé. Cela n'exclut pas qu'il s'agisse, pour l'agglutination et la précipitation, du même phénomène chimique s'effectuant, dans le premier cas, au niveau de la couche extérieure des cellules, dans l'autre cas au sein du liquide. Lorsque Kraus a découvert la précipitation spécifique, Gruber a établi ce rapprochement sur lequel Nicolle a également insisté et qui semble confirmé à nouveau par de nouvelles recherches de M. Kraus. La combinaison de l'agglutinine avec la substance agglutinable dans la couche extérieure du microbe, aurait pour effet de rendre celle-ci visqueuse.

A propos des remarques de M. Madsen, M. Gruber craint qu'on n'ait pas très exactement saisi sa pensée.

M. Gruber admet parfaitement que pour le cas de la tetanolysine et de son antitoxine, il est entièrement démontré, grâce aux remarquables recherches d'Arrhenius et Madsen, qu'il s'agit d'une vraie combinaison chimique avec dissociation. M. Gruber a voulu seulement attirer l'attention sur ce point que certains faits relatifs à l'agglutination et à la précipitation semblent dénoter l'existence de combinaisons moléculaires en proportions variables; conformément aux conceptions de Eisenberg et de Bordet, toute une série de phénomènes s'expliquent aussi bien soit par l'hypothèse de combinaisons dissociables, soit par l'idée de combinaisons moléculaires en proportions variables, mais M. Gruber ne s'est pas prononcé d'une manière générale pour la seconde et contre la première de ces conceptions. Quant à l'observation de MM. Salomonsen et Madsen sur la baisse du titre antitoxique du sang après injection de toxine, M. Gruber n'a émis à cet égard qu'une simple hypothèse.

M. Gruber aborde la question traitée par M. Metchnikoff et relative à l'existence d'alexine libre dans le sang circulant. M. Gruber serait heureux, afin d'arriver à un accord, de pouvoir faire avec M. Metchnikoff, une expérience décisive. En effet, les résultats expérimentaux de M. Gruber sont souvent en discordance avec ceux de M. Metchnikoff et de ses élèves. Contrairement aux affimations de Gengou, MM. Domeny et [illegible] ont trouvé dans le laboratoire de M. Gruber, que le plasma est aussi riche en alexine que le sang, et cependant la préparation du plasma a été assez rapide pour que l'on ne puisse guère admettre une destruction des leucocytes. Quant à l'idée de M. Metchnikoff, d'après laquelle la

destruction des vibrions dans la cavité péritonéale serait due à la phagolyse, on ne peut guère l'admettre en raison de ce fait (observé par M. le Dr Rùzicka dans le laboratoire de Gruber), que la lymphe péritonéale contient peu de leucocytes polynucléaires qui sont pourtant, d'après M. Metchnikoff, la source de l'alexine bactéricide. D'autre part, M. Gruber n'a jamais pu constater ni pour les microbes, ni pour les globules, l'absence de la destruction extracellulaire dans le péritoine des animaux préparés au préalable par une injection de bouillon. Même dans le tissu conjonctif souscutané. la destruction extracellulaire survient très tardivement, il est vrai, et seulement lors de l'arrivée des nombreux leucocytes. L'hémolyse des globules rouges dans les leucocytes est très lente, et la diffusion de l'hémoglobine hors du leucocyte est fort incomplète.

M. Gruber discute ensuite les arguments de M. Ehrlich. Le fait qu'à 0° un sérum hémolytique mis au contact des globules sensibles garde son alexine, tandis que la sensibilisatrice est absorbée par ces éléments, montre qu'il n'y a jamais combinaison entre l'alexine et la sensibilisatrice : on ne pourrait prétendre que cette combinaison se dissocie complètement à 0°, car cette hypothèse ne trouverait en chimie aucune analogie. Mais les points essentiels même de la théorie d'Ehrlich sont attaquables. L'attribution à des groupements distincts de chacune des propriétés d'une molécule est schématique, artificielle, et n'est pas de nature à faire progresser nos connaissances. Il n'y a là qu'une manière d'exprimer les faits sans les expliquer; au fond les mots « récepteur », « groupe haptophore », sont assez vides de sens. Quand deux corps réagissent l'un sur l'autre, il suffit de dire qu'ils manifestent une affinité mutuelle, on ne gagne rien à dire que l'un possède un récepteur, l'autre un groupe haptophore. Cette distinction de groupements ne devient sérieuse que lorsqu'on peut prouver que les réactions dépendent d'une fraction bien définie de la molécule ou que le même groupement ou la même affinité participe à des réactions différentes. C'est précisément là, il est vrai, ce que la théorie d'Ehrlich veut démontrer : en effet, celle-ci affirme que l'intervention d'un même groupement appartenant à la molécule toxique, le groupement haptophore, est une condition indispensable, à la fois pour la production de l'anticorps et pour l'empoisonnement de la cellule sensible. Mais aucune de ces assertions n'est démontrée, et c'est pourquoi la théorie n'explique en réalité rien. M. Wassermann exprimait hier cette idée que pour la production de l'anticorps, il ne faut pas seulement que l'antigène se combine avec le récepteur; il faut encore que cette combinaison provoque une certaine excitation. On peut être d'accord à ce propos : il s'agit réellement d'excitation et voilà la question replacée sur son vrai terrain, le terrain biolo-

...exemples tirés de l'étude ... M. Gruber montre qu'on ne ... figure aucun exemple compa... du protoplasme d'après les ... point de vue de la surproduc... vrai, c'est que le protoplasme est ... qu'on ne peut le symboliser sous ... définie. La théorie des chaînes laté... rapprocher de la chimie pure; elle s'est ... illusion qu'ils comprenaient la produc-

...interprétation donnée par M. Metchnikoff à la ... des microbes (phénomène de Pfeiffer). ... rôle attribué par M. Metchnikoff aux leucocytes ... pas suffisamment démontré. A l'état normal, les ... pas unis aux leucocytes mais on constate leur ... dans le plasma même lorsqu'on évite autant que ... phagolyse.

... des considérations émises par M. Hahn, M. Pfeiffer pense ... ne peut affirmer une identité absolue entre les vrais ferments ... anticorps et compléments, l'on doit tout au moins admettre une ... grande analogie.

M. Wassermann (Berlin) admet que les leucocytes jouent un grand rôle dans l'immunité. D'après ses recherches, ils constituent l'une des principales sources des compléments (alexines) et des ambocepteurs actifs contre le bacille typhique. M. Wassermann plaide en faveur de la théorie d'Ehrlich contre les objections de Gruber.

M. Gruber est d'accord avec M. Wassermann en ce qu'il ne faut pas confondre des choses aussi différentes que des réactions chimiques et des phénomènes vitaux. Mais c'est précisément la théorie d'Ehrlich qui cherche à exprimer sous forme d'une réaction chimique, la nutrition cellulaire, et à expliquer chimiquement la sécrétion des anticorps.

M. Loeffler clôt la discussion; il présume que la question examinée sera, dans d'autres occasions, soumise encore à la controverse. Bien des obscurités, bien des incertitudes devront être dissipées, et de nouveaux faits devront être apportés. On a pu se convaincre du danger qu'il y a à conclure d'expériences réalisées *in vitro* à ce qui se passe dans l'organisme vivant. Il faut se garder des généralisations prématurées. Quoi qu'il en soit, cette discussion aura porté ses fruits, car elle a fait surgir

beaucoup de données intéressantes. L'impression unanime aura été que la théorie d'Ehrlich, bien que fortement attaquée, a néanmoins constitué un progrès important. Les recherches futures montreront où est la vérité. Espérons que, pour le prochain Congrès, nos connaissances se seront encore considérablement enrichies.

La discussion relative à la première question étant terminée, on passe à l'exposé des communications suivantes :

Le sort des hématies nucléées introduites dans la circulation générale des animaux neufs, ou immunisés à l'aide de ces hématies.

Par M. C. LEVADITI.

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff, à l'Institut Pasteur.)

Dans un travail publié antérieurement [1], j'ai étudié le sort des vibrions cholériques (*voir* CASSINO) injectés dans le torrent circulatoire des cobayes fortement vaccinés contre ce vibrion. J'ai montré alors que le bacille virgule persiste relativement longtemps dans le sang périphérique, qu'il ne change pas sa forme pour se transformer en granulations de Pfeiffer en dehors des leucocytes, et qu'il est rapidement, parfois en moins de cinq minutes, phagocyté par les polynucléaires qui abondent dans ce sang. Quelque temps après l'injection, leucocytes et vibrions quittent les vaisseaux périphériques et vont se loger dans les capillaires pulmonaires, où on constate soit des microbes entiers ou granuleux, englobés par ces leucocytes, soit des bacilles agglutinés qui subissent, en dehors des cellules, la transformation granulaire. Néanmoins, cette transformation ne s'opère pas sans le concours des globules blancs, puisque ces globules s'accumulent autour des amas vibrioniens et qu'ils montrent des signes manifestes de phagolyse.

Il était intéressant de répéter ces recherches avec les globules rouges, étant donné que le volume des hématies d'une part, et la facilité avec laquelle on immunise les animaux contre ces hématies de l'autre, sont éminemment favorables à cette étude. Je me suis adressé pour cela au sang de pigeon, et j'ai choisi comme animal d'expérience, le cobaye. J'ai injecté dans la veine jugulaire des cobayes neufs et des cobayes ayant reçu préalablement plusieurs centimètres cubes de sang de pigeon, des

[1] « Sur l'état de la cytase dans le plasma des animaux normaux et des organismes vaccinés contre le vibrion cholérique » (*Annales de l'Institut Pasteur*, 19 p. 894).

hématies de pigeon, et j'ai examiné ce qui se passe soit dans le sang périphérique, soit dans l'intimité des organes.

On est surpris, lorsqu'on se met dans ces conditions, de la manière absolument dissemblable dont les cobayes neufs et les animaux immunisés se comportent à la suite de cette injection (1). Tandis que les premiers résistent, sans montrer le moindre trouble, à l'inoculation intra-veineuse de 1.0 à 1.2 centimètre cube d'une émulsion épaisse d'hématies de pigeon, les seconds ne supportent que difficilement cette inoculation. Immédiatement après l'injection, les cobayes immunisés sont pris d'une forte dyspnée, s'agitent et tombent sur le flanc, profondément abattus. Cet état, où les troubles respiratoires prédominent, peut durer assez longtemps, sans que l'on puisse apercevoir une rémission apparente. On peut donc conclure que l'immunisation contre les éléments cellulaires est sensiblement différente, *quoad vitam*, de l'immunité antimicrobienne. Tandis que cette dernière exagère la résistance des animaux à l'égard des agents infectieux ou de leurs sécrétions, l'immunité anticellulaire prédispose l'organisme en ce sens que cet organisme montre des troubles apparents à la suite d'une injection intra-vasculaire des cellules, qui est absolument inoffensive pour les animaux témoins. Quelle peut être l'explication de cette dissemblance?

Si l'on examine le sang des cobayes neufs 5 minutes, 30 minutes, 16 minutes ou 1 heure 40 minutes après l'inoculation de sang de pigeon, on constate que les hématies nucléées persistent inaltérées dans ce sang, parfois pendant plus d'une heure. Ces hématies s'agglutinent autour des amas de plaquettes de Bizzozero (2), et entrent là en contact intime avec les leucocytes polynucléaires qui s'accolent également à ces amas. Mais, à nul instant, on ne décèle dans le sang périphérique la dissolution extra-cellulaire de ces érythrocytes nucléés, jamais je n'ai réussi à découvrir des noyaux libres et arrondis, indice de cette dissolution. De plus, si l'on a soin de sacrifier les animaux au moment même où les globules rouges de pigeon ont disparu de la circulation générale, et de porter son attention sur l'organe splénique, on s'aperçoit que très rapidement, parfois en moins de quarante minutes, les macrophages de cet organe sont remplis d'hématies nucléées et que cette érythrophagocytose est extraordinairement prononcée. Il est aisé de constater alors que le nombre des érythrocytes libres est infiniment peu considérable, par

(1) Ceci a déjà été vu par M. Rehns (*Compte rendu de la Société de biologie*, 1901).

(2) J'ai employé, pour mettre en évidence ces plaquettes, le procédé de coloration par le *Brilliant cresylblau*, que j'ai décrit en 1901 (*Journ. de physiolog. et de pathol. générale*, 1901, nº 3, p. 424).

rapport à la quantité des globules rouges phagocytés; il est facile de voir également que ces hématies englobées ne tardent pas à montrer des signes manifestes de digestion intra-protoplasmique. De tous les autres organes, le foie est le seul qui montre des érythrocytes de pigeon, pour la plupart englobés par les cellules étoilées de Kupfer; par contre, ni les glandes lymphatiques, ni le poumon ne contiennent la moindre trace de ces érythrocytes.

Il résulte donc que chez les cobayes neufs, il n'y a pas de dissolution extra-cellulaire des globules rouges nucléés, ces globules étant rapidement phagocytés par les macrophages de l'organe splénique. Remarquons dès à présent que cette absence de dissolution extra-cellulaire est en désaccord avec l'opinion suivant laquelle la cytase hémolytique circule à l'état de liberté dans le plasma. En effet, on ne saurait pas s'expliquer pourquoi les hématies conservent leur entière intégrité pendant plus d'une heure dans ce plasma, quand on sait que le sérum de cobaye neuf exerce *in vitro* une action dissolvante assez accentuée à l'égard de ces hématies ([1]). Et cela devient plus frappant encore, quand on pense que l'injection intra-veineuse d'une quantité si grande de liquide doit provoquer, et provoque réellement, comme j'ai pu m'en assurer en pratiquant des numérations systématiques, une assez forte destruction de globules blancs, et met aussi en liberté une certaine quantité de cytase.

Mais que se passe-t-il chez les cobayes ayant reçu préalablement des érythrocytes de pigeon? L'examen attentif du sang montre que les hématies nucléées, qu'elles soient introduites dans la jugulaire des cobayes simplement immunisés, ou dans celle des animaux immunisés et préparés à l'aide d'une ou plusieurs injections d'eau physiologique, subissent rapidement des modifications qui dénotent une dissolution extra-cellulaire intense. Quelques minutes après l'opération, et pendant que l'animal montre les signes de souffrance dont nous avons déjà parlé, ces hématies s'accolent aux amas d'hématoblastes en même temps que beaucoup de leucocytes, et commencent à perdre leur hémoglobine. Il est remarquable que l'hémolyse débute sur le côté de l'érythrocyte qui avoisine ces leucocytes et ces hématoblastes. Tout se passe comme si les globules blancs, et peut-être aussi les plaquettes de Bizozzero dont l'origine leucocytaire est très probable, étaient la source de principes hémolysants qui engendre la dissolution des globules rouges de pigeon. Peu de temps après (quinze minutes) on aperçoit des noyaux libres et l'on voit

[1] D'après nos propres recherches, 0.5 centimètre cube de sérum de cobaye neuf dissout complètement une goutte de sang de pigeon.

[illegible] ces noyaux et les stromas globulaires qui les entou-[illegible] par les microphages. En somme, l'examen du sang [illegible] montre *une dissolution extra-cellulaire des hématies nucléées* [illegible] *par celle des noyaux de ces hématies, par les leucocytes* [illegible]

[illegible] sembleraient au premier abord prouver que chez les animaux [illegible] cytase hémolytique circule librement dans le plasma, [illegible] érythrocytes de pigeon subissent dans ce plasma une dissolu-[illegible], sans le secours apparent des leucocytes. Mais ce n'est là [illegible] de preuve en faveur de cette conception. En effet, s'il en [illegible] la dissolution extra-cellulaire des érythrocytes était un [illegible] de la liberté de l'alexine, le fait que cette dissolution [illegible] les cobayes neufs devrait nous autoriser à conclure que le [illegible] cobayes est dépourvu de cytase, ou n'en renferme qu'excep-[illegible] peu. Il y aurait donc une différence sensible à ce point de [illegible] organismes vaccinés et ceux qui n'ont subi aucune prépa-[illegible] recherches de Bordet (1), confirmées par von Dungern (2) et [illegible] expérimentateurs, ont démontré justement que l'immunisation [illegible] la teneur du sérum en alexine et que le seul changement [illegible] qui apparaît au cours de la vaccination est la naissance de la [illegible]. Force est donc de recourir à une autre interprétation; [illegible] qui nous paraît la plus plausible :

[illegible] cobayes normaux comme chez les animaux immunisés, la [illegible] hémolytique ne circule pas dans le plasma, mais est, tout comme [illegible] bactériolytique, tout comme le fibrin-ferment, renfermée dans [illegible] leucocytaire. L'injection du sang de pigeon, comme toute [illegible] intraveineuse faite d'une manière brusque, produit une [illegible] qui se traduit par l'agglutination des leucocytes et par une [illegible] plus ou moins prononcée. Cette phagolyse est suivie de [illegible] d'une certaine quantité de cytase, mais tandis que chez [illegible] neufs, cette cytase n'a à sa disposition que peu de sensibili-[illegible], pour ce motif, incapable d'agir, chez les cobayes immu-[illegible] quantité de cette sensibilisatrice étant suffisamment grande, [illegible] d'engendrer d'une façon intense la dissolution extra-[illegible] des érythrocytes.

[illegible] histologique des organes prélevés chez ceux des cobayes vac-

(1) [illegible] Sur le mode d'action des sérums préventifs » (*Annales de l'Institut* [illegible])

(2) VON DUNGERN. « Beitrag zur Immunitätslehre » *Munch. med. Woch.*, 1900, [illegible]

cinés qui ont été sacrifiés peu de temps (de vingt-quatre à trente-deux minutes) après l'injection de sang de pigeon, nous révèle des faits plus intéressants encore. Tandis que chez les animaux neufs la rate est le seul tissu qui accumule et phagocyte les hématies injectées, chez les cobayes immunisés cette glande est littéralement dépourvue de globules rouges nucléés, et il en est de même du foie et des ganglions lymphatiques. Par contre, le poumon est, chez ces derniers animaux, le lieu où tous ces globules se rassemblent, pour remplir les capillaires et les obstruer plus ou moins. Il est aisé de constater sur ces coupes certains de ces capillaires et même des veinules assez volumineuses, devenir imperméables par suite de la formation de bouchons fibrineux. Ces bouchons sont parsemés et surtout séparés de la paroi vasculaire par des noyaux d'hématies et par des leucocytes polynucléaires, dont beaucoup sont visiblement détruits ([1]). On découvre également de nombreux microphages renfermant des noyaux et des stromas provenant des érythrocytes hémolysés.

Ces constatations nous expliquent les phénomènes pathologiques enregistrés après l'introduction du sang de pigeon dans la jugulaire des cobayes vaccinés. Ce pendant que chez les animaux neufs ce sang est rapidement phagocyté par les macrophages de la rate, chez les cobayes immunisés les érythrocytes injectés perdent instantanément leur hémoglobine et s'accumulent, après avoir été partiellement incorporés par les microphages, dans les capillaires pulmonaires. Là, les noyaux de ces érythrocytes, entourés de stromas, de concert avec les polynucléaires phagolysés, forment de vrais thrombus qui entravent la circulation et causent les accidents asphyxiques dont nous avons déjà parlé. Cette gêne de la circulation pulmonaire explique également la stase de tous les vaisseaux abdominaux que j'ai constamment enregistrée à l'ouverture des animaux sacrifiés.

Cette thrombose des capillaires pulmonaires doit être, par conséquent, considérée comme étant la cause des signes morbides présentés par les cobayes immunisés. Dès lors, il devient intéressant de préciser le mécanisme qui préside à sa formation, ce que j'ai fait, en me servant soit du sang prélevé sur les cobayes neufs ou préparés, soit du plasma d'oie, obtenu d'après le procédé de Délezenne. Voici le résultat de ces recherches, dont les détails seront publiés ailleurs ([2]).

J'ai vu que si l'on mélange des hématies de pigeon à du sang de cobaye neuf et à du sang de cobaye immunisé, puisé à la veine de l'oreille, et que l'on apprécie la vitesse de la coagulation, le liquide hématique de

[1] Ces leucocytes montrent le phénomène de la *karyorhexis*.

[2] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903.

l'animal vacciné se coagule sensiblement plus vite que celui du cobaye normal. Cela prouve que les hématies de pigeon qui, en contact avec le sang du cobaye vacciné, subissent rapidement l'hémolyse, accélèrent la coagulation de ce sang. La première idée qui vient à l'esprit est que cette accélération doit être attribuée à une action particulière des stromas qui résultent de cette hémolyse, et c'est là, en effet, ce que nous enseigne l'expérience. J'ai fait recours dans ces recherches au plasma d'oie, obtenu en centrifugeant le plus rapidement possible le sang puisé aseptiquement et sans toucher les tissus, dans l'artère carotide de cet animal. Malgré son incoagulabilité prolongée, ce plasma ne saurait être identifié avec celui qui circule dans les vaisseaux de l'organisme vivant, et il en est de même des plasmas de mammifères préparés au moyen des tubes paraffinés, ou d'après le procédé de la jugulaire (Frédéricq). Ces liquides ne jouissent que d'une incoagulabilité relative, que l'on peut d'ailleurs vaincre facilement soit en élevant la température du milieu, soit en faisant intervenir certains sels (1). On comprend ainsi pourquoi ces plasmas réputés idéaux peuvent renfermer, comme l'ont prouvé Ascoli (2), Falloise (3) et Lambotte (4), une certaine quantité de cytase hémolytique ou bactériolitique, les leucocytes ayant eu le temps, pendant ces diverses manipulations, de céder au liquide une partie de leur contenu. Il est donc évident que la présence de cette cytase dans ces plasmas imparfaits ne pourrait pas être invoquée, comme le pensent ces auteurs, en faveur de la liberté de l'alexine dans le sang circulant. Quoi qu'il en soit, le plasma d'oie conserve assez longtemps son incoagulabilité, pour pouvoir être utilisé dans des expériences qui ont pour but l'étude des qualités coagulantes des stromas globulaires.

J'ai vu à ce sujet que ce plasma, qui ne se coagule qu'avec peine lorsqu'on l'ajoute d'érythrocytes d'oie (5), se prend extrêmement vite en caillot

(1) Quand même ces plasmas étaient parfaitement incoagulables, cela ne prouverait guère qu'ils sont absolument pareils au plasma circulant. L'humeur aqueuse est un liquide organique qui ne se prend pas spontanément en caillot, et pourtant elle diffère sensiblement de ce plasma.

(2) Ascoli, *Deutsche med. Woch.*, 1902.

(3) Falloise, « Sur l'existence de l'alexine hémolytique dans le plasma » (*Bulletin de l'Académie des sciences de Belgique*, 1903, n° 6, pp. 521-596).

(4) Lambotte, « Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine bactéricide » (*Abt. f. Bakt.*, v. XXXIV, n° 5, pp. 453-457).

(5) Par contre, ce plasma se coagule extrêmement vite si on le met en présence de leucocytes d'oie. J'ai pu voir, grâce à un procédé spécial permettant d'isoler les diverses espèces de globules blancs d'oie, que parmi ces espèces ce sont surtout les polynucléaires qui jouissent de pouvoir coagulant.

quand on le met en contact avec des hématies de pigeon. Or, cette coagulation n'apparaît que lorsque ces hématies entrent en dissolution sous l'influence de la cytase renfermée dans ce plasma et qu'ils sont ainsi transformés en stromas. D'un autre côté, il est aisé de coaguler le plasma d'oie avec des érythrocytes d'oie, si l'on a soin d'introduire dans ce plasma soit des hématies préalablement débarrassées de leur hémoglobine au moyen de l'eau distillée ou de la chaleur, soit des globules rouges hémolysés à l'aide d'un immunsérum spécifique, soit tout simplement des hématies d'oie chargées de sensibilisatrice inactivée. Dans ce dernier cas, ces hématies se dissolvent grâce à la cytase hémolytique renfermée dans ce plasma; ce qui le prouve, c'est que le même plasma, débarrassé de sa cytase par un contact prolongé à 0° avec des érythrocytes sensibilisés de pigeon, devient incoagulable si on le met de nouveau à 38°, en présence de ces érythrocytes.

Ces observations, qui rappellent les constatations de A. Schmidt et de ses élèves (1), montrent suffisamment que les globules sanguins nucléés, dès qu'ils ont abandonné leur hémoglobine, acquièrent des propriétés coagulantes manifestes. Les leucocytes, en se détruisant et en élibérant leur fibrin-ferment, ne peuvent que venir en aide à cette action coagulante des stromas. J'ai vu, en effet, que les globules blancs de cobaye, ajoutés à un mélange de plasma d'oie et de stroma d'érythrocytes, accélèrent sensiblement la formation du caillot. Ces leucocytes subissent une forte leucolyse lorsqu'on les plonge dans ce plasma, et cela grâce à l'intervention d'une leucotoxine très active que ce plasma renferme; le résultat de cette leucolyse ne peut être autre que la mise en liberté du ferment de la fibrine. Or, dans les vaisseaux pulmonaires des cobayes vaccinés, tous ces facteurs de la coagulation se trouvent largement réalisés; d'une part, les stromas des hématies dissoutes et, d'autre part, les leucocytes en voie de phagolyse sont là pour déterminer la précipitation du fibrinogène et la formation des thrombus obstruants.

En somme, chez les cobayes neufs, l'absence de l'hémolyse extra-cellulaire et l'érythrophagocytose intense qui s'opère dans la rate expliquent pourquoi, chez ces animaux, il n'y a pas de coagulation intra-vasculaire et pourquoi ces cobayes supportent, sans troubles apparents, des injections massives de sang de pigeon. Au contraire, chez les organismes vaccinés, la dissolution rapide des hématies nucléées et la formation des stromas d'une part, l'absence d'une phagocytose complète de l'autre, conduisent rapidement à la thrombose des vaisseaux pulmonaires et à l'asphyxie.

(1) A. SCHMIDT, *Zur Blutlehre*. Leipzig, 1892, p. 75.

Réceptivité des singes anthropoïdes pour le virus syphilitique.

Par M. METCHNIKOFF.

M. Metchnikoff a communiqué au nom du D[r] Roux et au sien les résultats de l'inoculation du virus syphilitique au chimpanzé. Ce singe a manifesté, vingt-cinq jours après l'inoculation, le symptôme initial du chancre induré, auquel s'est joint quelque temps après un engorgement ganglionnaire des aines. Le chancre syphilitique induré a été reconnu comme tel par les membres de l'Académie de médecine de Paris.

Un mois après le début de l'accident primaire le chimpanzé a manifesté les premières syphilides sous forme de papules squameuses, réparties sur les diverses régions de la peau.

En dehors de ces lésions cutanées, le chimpanzé a présenté l'hypertrophie des ganglions lymphatiques des aisselles et de la nuque et une hypertrophie très marquée de la rate.

Il est donc établi que les singes anthropoïdes partagent avec l'homme la réceptivité pour le virus syphilitique.

M. Metchnikoff montre ensuite, aux membres de la section, des planches coloriées représentant l'éruption syphilitique chez le chimpanzé.

Le sérum antistreptococcique comme moyen curatif des phlegmons streptococciques suraigus chez le chien.

Par M. G. RODHAIN.

Nous possédons actuellement un streptocoque très virulent pour le lapin et qui est également fortement pathogène pour les chiens.

Inoculé à dose suffisante sous la peau du côté interne de la jambe du chien, il y détermine un phlegmon à marche envahissante, qui occupe bientôt toute la jambe. La lésion s'étend ensuite à la cuisse et se propage sur la paroi abdominale, entraînant la mort de l'animal au bout de dix-huit à trente-six heures. La pullulation des streptocoques dans les tissus s'accompagne d'une dissolution des globules rouges, preuve de l'existence d'une hémolysine sécrétée par les microbes.

Nous avons employé, pour combattre cette infection si rapidement mortelle, un sérum antistreptococcique polyvalent, obtenu en injectant dans le sang d'un cheval des cultures tuées de différentes variétés de streptocoques, parmi lesquels figure notre microbe virulent.

On parvient, au moyen de ce sérum, à prévenir l'issue fatale de l'infection, soit en injectant, sous la peau du chien, 15 centimètres cubes de

sérum deux heures avant l'inoculation des microbes, soit en mélangeant à la culture qu'on injecte 2 centimètres cubes de sérum.

Une fois le phlegmon déclaré, il est encore possible d'en enrayer la marche, à condition toutefois de donner des doses suffisantes de sérum et de les administrer avant que la lésion n'occupe une trop grande étendue.

Aussi longtemps que l'inflammation n'a pas dépassé toute la jambe, on obtient une résolution complète avec des doses de sérum de 10 p. c. du poids de l'animal injectées dans le sang.

Même quand l'infiltration microbienne a commencé par envahir la cuisse, la guérison est possible.

L'effet du sérum devient pourtant incertain et les animaux ne guérissent qu'avec une nécrose plus ou moins vaste, d'après l'étendue de la lésion elle-même.

Mais, lorsque le phlegmon occupe une notable partie de la cuisse, le sérum devient incapable d'arrêter l'infection, qui progresse jusqu'à la mort de l'animal.

Chez les animaux ainsi injectés tardivement, la pullulation microbienne continue dans les tissus malgré que, dans leur sang, on retrouve une grande quantité de substance anti-infectieuse.

Nous avons étudié le mouvement leucocytaire qui se produit dans le sang des chiens inoculés de streptocoques.

Chez les animaux qui meurent, le chiffre des globules blancs polynucléaires tombe rapidement très bas et ne se relève jamais avant la mort.

Chez les chiens injectés de sérum qui guérissent, il survient également une diminution dans le nombre de leucocytes, mais à cette diminution succède bientôt une augmentation considérable, une hyperleucocytose.

La chute du nombre des globules blancs se fait insensiblement avec les progrès de la lésion.

Nous avons constamment observé que, chez les chiens qui ne guérissaient pas malgré de hautes doses de sérum, le chiffre des leucocytes était, au moment de l'injection, tombé très bas et ne se relevait plus dans la suite.

Ce phénomène constant et l'exclusion de toutes les autres hypothèses possibles nous fait considérer comme cause de l'inactivité du sérum à un moment déterminé la disette des leucocytes

Cette disette est pour nous l'expression de la paralysie des centres générateurs des globules blancs produite par la toxine streptococcique.

Le sérum antistreptococcique doit son pouvoir anti-infectieux à la propriété qu'il possède de provoquer la phagocytose du streptocoque

virulent. Il est évident que, si le principal facteur de destruction, le leucocyte, fait défaut, le développement du streptocoque ne peut être enrayé.

Immunisation des rats blancs contre le charbon par cultures avirulentes.

Par M. le Dr J. DE CHRISTMAS (de Paris).

Il a toujours été admis, depuis les premiers essais d'immunisation contre le charbon par MM. Pasteur, Roux et Chamberland, que l'immunité ne pouvait être obtenue que par l'emploi de germes de virulence graduée. Mais cette vue théorique, de la nécessité d'accoutumer les animaux à l'infection charbonneuse par cultures de virulence croissante, ne semble pas avoir été soumise à une expérience de contrôle et l'essai d'immunisation par germes avirulents n'a pas été fait à notre connaissance.

Elle réussit portant très bien chez les rats blancs, animaux réputés très difficiles à immuniser contre le charbon.

Nous avons réalisé cette expérience avec la race asporogène de la bactéridie, cultivée à l'Institut Pasteur depuis nombre d'années, et dépourvue de toute virulence pour le rat blanc, au point que l'injection péritonéale de 1 centimètre cube de culture épaisse ne provoque aucun phénomène maladif.

Pour l'inoculation d'épreuve, nous avons employé une bactéridie sporogène à virulence exaltée, ayant passé par l'organisme du rat blanc et tuant à coup sûr, dans l'espace de trois à sept jours, les rats adultes.

L'immunisation se faisait par injections successives espacées d'un mois, deux ou trois fois en tout. L'inoculation d'épreuve avait lieu un mois après la dernière injection immunisante. La quantité de culture injectée était chaque fois de 1 centimètre cube d'une émulsion de culture fraîche sur gélose dans de l'eau. L'injection était faite dans le péritoine.

Les résultats ont été constamment les mêmes. Je ne citerai que la dernière expérience sur un lot de douze rats blancs, dont six servaient de témoins. Ces derniers sont tous morts dans l'espace de trois à sept jours, à la suite de l'injection d'épreuve, tandis que les six autres ont tous résisté.

Ce résultat encouragera à l'essai de l'immunisation des moutons par cultures affaiblies et permettra peut-être de diminuer les dangers toujours menaçants des injections de cultures virulentes actuellement en usage.

Sur l'étiologie, la sérothérapie et la séroprophylaxie de la coqueluche.

Par M. le Dr M. MANICATIDE,
Professeur agrégé de clinique infantile à l'Université de Jassy.

En faisant l'étude bactériologique des crachats des enfants malades de la coqueluche, nous avons isolé, dans quatre-vingts des quatre-vingt-cinq cas examinés, un bacille spécial que nous avons appelé *bacille* 7.

C'est un bacille court, ovoïde, ayant moins de 0.5μ de longueur et de 0.2μ d'épaisseur, présentant souvent des formes d'involution et un certain polymorphisme, se groupant par deux ou plusieurs individus parallèles, prenant parfois l'aspect du bacille de l'influenza, dont il se distingue par sa meilleure colorabilité et par sa résistance à la décoloration d'après Gram. Ce bacille pousse facilement sur la gélose simple, sur le sérum de Löffler, dans le bouillon en produisant parfois une membrane, dans le lait qu'il ne coagule pas; il se développe moins bien sur l'agar glycériné, sur la gélatine et sur la pomme de terre. Les colonies sont petites, arrondies, blanchâtres, presque transparentes. Le bacille est immobile et se développe mieux au contact de l'air.

Les essais de transmettre la maladie aux cobayes, lapins, petits chiens, jeunes chats, souris blanches, soit par injection souscutanée, soit par l'introduction de la culture dans le larynx et les bronches, ont échoué; d'ailleurs, le même résultat négatif a été obtenu dans les expériences faites dans le même but avec les crachats des coquelucheux. Le bacille est pathogène pour la souris blanche, qu'il tue en injection souscutanée et à la dose de 0,5 centimètre cube, et pour le lapin en injection intraveineuse.

L'agglutination a été positive en proportion de $^1/_{30}$-$^1/_{50}$ avec le sérum des enfants malades de la coqueluche, datant depuis deux semaines à deux mois.

Ayant injecté des doses progressives de culture à trois moutons et à deux chevaux, nous avons traité avec leur sérum cent et vingt enfants malades de la coqueluche. Dans tous ces cas, on a constaté, après l'injection du sérum, une diminution rapide du nombre des accès et une grande atténuation de leur intensité; les vomissements et les hémorragies ont disparu du jour au lendemain; la température — s'il y avait de la fièvre — tombait brusquement à la normale. Vingt cas ont guéri après une seule injection de 10 centimètres cubes; un, sept jours après l'injection; quinze autres cas, sept à quatorze jours après une à trois injections; vingt-huit cas dans les premiers quinze jours du commencement de la maladie; un seul mort à la suite d'une bronchopneum

De cette manière, nous avons donné une preuve indirecte de la spécificité du *bacille* Z, nous avons trouvé une méthode générale pour la recherche des agents pathogènes des maladies infectieuses non transmissibles aux animaux (pli cacheté à l'Académie française de médecine le 5 mai 1901), et nous avons préparé un sérum thérapeutique contre la coqueluche.

Dernièrement nous avons essayé aussi l'action préventive de notre sérum et les résultats en sont des plus encourageants : de vingt-quatre cas injectés et exposés à la contagion, un seul a contracté la maladie, tandis que dans les mêmes salles, avant les injections prophylactiques, nous avons eu cinq infections sur neuf enfants exposés.

Nouvel appareil à récolter le sérum sanguin permettant d'exprimer le caillot.

Par M. le Dr C.-H.-H. SPRONCK,
Professeur à l'Université d'Utrecht.

J'ai l'honneur de vous présenter un nouvel appareil à récolter stérilement le sang destiné à la préparation de sérums thérapeutiques. Voulant obliger le caillot de livrer le sérum qui reste emprisonné dans les mailles de la fibrine, j'ai construit l'appareil de façon à ce que l'on puisse exprimer le caillot par compression, sans augmenter les chances de contamination.

L'appareil se compose essentiellement de quatre pièces : 1° un vase cylindrique en verre destiné à recevoir le sang; 2° une enveloppe cylindrique en cuivre servant à protéger le vase en verre qu'on voit à travers deux fenêtres découpées dans l'enveloppe; à sa partie supérieure se trouve une rainure sur laquelle vient s'ajuster : 3° le couvercle en cuivre qui, par un mécanisme très simple, se fixe dans la rainure mentionnée; il est assez élevé et porte trois ouvertures, dont deux à la partie supérieure et la troisième sur le côté. Des ouvertures à la partie supérieure, l'une est centrale et munie d'un tube vertical par lequel passe une tige en cuivre étamé faisant partie du compresseur; le tube est pourvu d'une vis destinée à fixer la tige. Les autres ouvertures, plus grandes, sont pourvues d'une fermeture spéciale, afin d'empêcher la contamination; celle sur le côté sert à introduire le sang, celle de la partie supérieure à retirer le sérum; 4° le compresseur se composant d'une tige portant à l'extrémité inférieure une plaque ronde percée de petits trous destinée à comprimer le caillot et entrant presque en frottant dans le vase cylindrique en verre. A la partie supérieure de la tige, une petite ouverture permet d'accrocher le poids compresseur. La tige du compresseur est

dévissable à 3 centimètres de celui-ci. Le compresseur et la tige venant en contact avec le sérum sont en cuivre étamé.

Mode d'emploi. — Pour la stérilisation à l'autoclave, l'appareil est préparé de la façon suivante : après avoir fait remonter le compresseur aussi haut que possible dans le couvercle, on le fixe au moyen de la vis, on dévisse la tige et on munit l'ouverture d'un capuchon en cuivre garni d'un peu d'ouate dans le fond. On dévisse la tige parce que la longueur de celle-ci exigerait un autoclave de dimensions extraordinaires. Puis on introduit une couche d'ouate dans l'espace entre le vase de verre et la partie supérieure de son enveloppe et on adapte le couvercle sur la rainure de l'enveloppe. Enfin, on remplit l'espace de la rainure d'ouate et on ferme les deux grandes ouvertures du couvercle. La tige est enveloppée d'ouate et de papier et stérilisée séparément.

Lors de la saignée, on introduit dans l'appareil stérilisé le tube qui amène le sang par l'ouverture latérale du couvercle et passe au-dessous du compresseur, qui n'est point taché de sang. On laisse le vase s'emplir jusqu'à ce que le niveau atteigne une marque faite préalablement et visible à travers les fenêtres de l'enveloppe.

Quand l'appareil a reposé douze à vingt-quatre heures, temps nécessaire pour que le caillot se forme et se rétracte, on visse la tige sur le compresseur en opérant de la façon suivante. Afin d'éviter toute contamination, on brûle d'abord une partie de l'ouate enveloppant la tige à l'extrémité où se trouve la vis et met celle-ci à nu en faisant glisser l'ouate vers le haut; ceci fait on ôte la capsule en métal, on visse la tige sur le compresseur et on descend prudemment celui-ci sur le caillot. La main exercée sent de suite s'il s'agit d'un caillot mou et facile à exprimer, ou d'un caillot dur et résistant. Dès qu'on s'aperçoit d'une certaine résistance on cesse d'abaisser le compresseur avec la main, pour commencer la compression plus réglée au moyen d'un poids choisi selon la résistance du caillot et variant de 250 grammes à 1 kilo. Généralement 500 grammes suffisent; ce n'est que par exception qu'on va jusqu'à 1 kilo.

Au bout de six à vingt-quatre heures le sérum étant suffisamment exprimé, on l'extrait au moyen d'un tube qui, introduit par l'ouverture supérieure du couvercle, descend jusque sur le compresseur.

En opérant de cette façon, 1 litre de sang donne de 600 à 700 centimètres cubes de sérum. Pour retirer tous les avantages de la compression, il faut veiller à ce que la coagulation du sang se fasse lentement, afin que les globules rouges aient le temps de se déposer au fond du vase, de façon à ce qu'une grande partie du caillot soit incolore. Plus la couenneuse incolore est grande, plus la récolte du sérum est ab

car le sérum qui se trouve dans la masse couenneuse incolore s'exprime aisément et complètement par la compression.

On pourrait supposer que par la compression du caillot il se produirait l'hémolyse. Mais il n'en est rien; les globules rouges supportent très bien la compression et le sérum reste incolore. Il va sans dire qu'en abaissant le compresseur il faut éviter les secousses qui feraient monter des globules rouges dans le sérum.

Je terminerai en faisant observer qu'à première vue l'appareil semble peu pratique et trop compliqué pour ne pas augmenter les chances de contamination du sérum. Cependant l'usage nous a convaincu du contraire, et à l'Institut sérothérapique d'Utrecht l'appareil fonctionne depuis deux ans et a rendu de si réels services que nous n'employons plus d'autre méthode.

— La séance est levée à 5 heures.

Séance du 4 septembre (matin).

— La séance est ouverte à 9 h. 20 m.

M. Metchnikoff occupe le fauteuil de la présidence.

M. Ehrlich, et M. Martin au nom de M. Roux absent, présentent leurs rapports sur la deuxième question : *Quelles sont les meilleures méthodes pour mesurer l'activité des sérums ?*

— La discussion sur cette question est ouverte.

M. Martin émet, comme suite au rapport de M. Roux, les considérations suivantes :

Dans le dernier Congrès on avait demandé de bien fixer qu'il existait une différence entre les pouvoirs antitoxiques et les pouvoirs antimicrobiens.

Pour montrer jusqu'à l'évidence cette différence, avec MM. Momont et Prevôt, nous avons dressé la courbe de ces deux pouvoirs pour trois chevaux : ces courbes montrent que pour un même pouvoir préventif de $\frac{1}{250000}$ vous trouverez des pouvoirs antitoxiques variant de 50 unités à 300 unités immunisantes d'Ehrlich.

Il avait été convenu aussi qu'on essayerait chez l'enfant des sérums différents. Les expériences de M. Marjan, publiées en juin 1903, à la

société médicale des hôpitaux, nous ont donné une première réponse; mais il est évident que dans une question aussi difficile et d'une importance pratique aussi considérable, ces expériences doivent être renouvelées.

Dans son rapport, M. Ehrlich a élargi la question et demande qu'on nomme une commission pour étudier tous les sérums et qu'on fixe des unités internationales.

Je suis heureux de me rallier à son vœu et j'espère que vous voudrez bien l'accepter.

M. Denys, comme confirmation du rapport de MM. Roux et Martin, prend la parole en place de son assistant, M. le Dr Rodhain, absent, pour signaler une série d'expériences faites par celui-ci au moyen d'un sérum de cheval qui a reçu de fortes doses de bacilles de la diphtérie tués par $^1/_2$ p. c. d'acide phénique et soigneusement lavés pour éloigner la toxine. Le sérum possédait moins d'une unité antitoxique. Pour préserver un kilogramme de chien contre la toxine, il fallait 0.1 centimètre cube de sérum, alors que le même effet pouvait être obtenu avec 0.001 centimètre cube d'un sérum de 100 unités et 0.00025 centimètre cube d'un sérum de 500 unités. Par contre, pour préserver les chiens contre les cultures vivantes, lavées de leurs toxines, il fallait respectivement employer 0.04 centimètre cube, 0.001 et 0.00025 centimètre cube.

Par conséquent le sérum préparé au moyen des corps des bacilles était deux fois et demie plus actif que le sérum préparé au moyen des toxines.

Quand on songe que les malades reçoivent 10, 20, 40 et 60 centimètres cubes de sérum antidiphtérique, il y a lieu de croire qu'à côté de l'action antitoxique il peut se développer une puissante action antimicrobienne dont le titrage des toxines ne peut donner la mesure.

M. Wassermann demande à M. Martin s'il dispose d'expériences cliniques prouvant une différence entre le sérum antidiphtérique obtenu simplement par injection de toxine, et celui qu'on produit en injectant à la fois la toxine et les corps microbiens d'après le procédé Wassermann.

M. Martin, en réponse à M. Wassermann, déclare qu'expérimentalement il n'a pas constaté le pouvoir bactéricide *in vitro*, des sérums de chevaux qui avaient reçus des corps microbiens.

En clinique, il n'a pas encore expérimenté ces sérums, mais il peut signaler un fait qui est intéressant : « Il y a trois ans, à l'Institut I teur on a immunisé des chevaux avec des toxines très actives, filt

après un séjour de cinq jours à l'étuve: ces sérums, essayés par M. Severtu, n'ont pas provoqué la chute des fausses membranes aussi rapidement que les anciens sérums et pour obtenir chez l'enfant une chute rapide des fausses membranes, on a dû injecter aux chevaux des toxines du 261 restées longtemps à l'étuve: on a ensuite injecté des toxines de plusieurs microbes et les résultats ont été meilleurs.

Les sérums antimicrobiens ont été essayés par M. Riet, chez le cobaye, et tandis qu'il ne pouvait pas, avec le sérum ordinaire, guérir des animaux inoculés avec des corps de bacilles diphtériques, il a pu les guérir avec un sérum à la fois antitoxique et antimicrobien.

M Bordet désire émettre une remarque relative surtout à la terminologie. Lorsqu'on parle, en Allemagne principalement, des propriétés microbiennes, on emploie fréquemment le terme de propriété bactéricide. Ce terme est justifié quand il s'agit de sérums actifs vis-à-vis de microbes tels que le vibrion cholérique. Mais pour ce qui concerne le bacille diphtérique, on n'a jamais constaté que celui-ci fût détruit *in vitro* par le sérum préventif. Le sérum peut agir sur le microbe, notamment grâce aux sensibilisatrices, mais n'exerce pas d'influence vraiment antiseptique et bactéricide.

Après une demande de renseignements de M. le Dʳ d'Espine, relative à la persistance des bacilles diphtériques dans la gorge des enfants traités, M. le président propose à l'assemblée, conformément au vœu exprimé par divers membres de la section, de nommer une commission internationale pour régler les méthodes de titrage des sérums.

- Cette proposition est accueillie à l'unanimité.

La discussion est close.

On passe à l'exposé des communications.

Sur la toxine et l'antitoxine diphtérique.

Par M. Thorvald MADSEN.

(Institut sérothérapeutique de l'État danois.)

Les nombreux travaux des dernières années sur l'immunité antitoxique ont établi un très grand nombre de faits, dus en grande partie directement ou indirectement à M. Ehrlich. Par ses recherches fondamentales sur le poison diphtérique, il a été le promoteur de l'étude rationnelle des relations mutuelles des toxines et antitoxines, et ce sont ses méthodes

excellentes pour mesurer l'activité des sérums qui firent voir qu'on peut obtenir à l'aide de l'expérience physiologique l'exactitude que demande le traitement scientifique.

Il est évident que pour l'étude de la toxine et de l'antitoxine nous devons nous efforcer de nous servir autant que possible des lois établies par les sciences naturelles exactes. C'est ainsi qu'Arrhenius et l'auteur [1] ont réussi à interpréter une grande partie des phénomènes offerts par la combinaison de la tétanolysine avec l'antitétanolysine et avec les érythrocytes par l'emploi de simples lois physico-chimiques.

Une des plus grandes difficultés à surmonter ici, c'est cette circonstance que les poisons sont si labiles et si rapidement modifiables; il en résulte que les résultats manquent de netteté et sont variables. Les observations sur le poison diphtérique par exemple, le poison dont s'est servi M. Ehrlich pour ses travaux célèbres, et que l'auteur du présent article a étudié également, ne donnent pas l'impression que la neutralisation par l'antitoxine soit un phénomène qui puisse être défini d'une manière simple.

Ceci est dû à ce que les poisons, objets des travaux de Ehrlich et de l'auteur, étaient déjà au moment de l'expérience si affaiblis et si modifiés que leur courbe de neutralisation offrait un parcours brisé et irrégulier, de sorte qu'il fut impossible de l'interpréter simplement.

Cependant, en ces dernières années, j'ai pu observer un poison diphtérique frais, préparé avec le bacille américain connu. Comme les résultats sur plusieurs points élucident essentiellement les expériences antérieures, je les rapporterai aussi brièvement que possible. On obtint les meilleurs renseignements en étudiant la saturation partielle du poison par l'antitoxine, méthode d'abord indiquée par Ehrlich.

Les expériences furent faites de telle sorte qu'à la même quantité, arbitrairement choisie de poison, 0.1 centimètre cube, on ajoutait des quantités variables de sérum, exprimées en unités immunisantes. La toxicité de ce mélange était déterminée par des injections à des cobayes de 250 grammes. Lorsque le mélange contenait plus d'une dose minima mortelle, on recherchait quelle était la fraction minimale renfermant une telle dose.

La courbe de neutralisation de ce poison a été déterminée deux fois, d'abord en février-mars 1902, alors que la dose minima mortelle était de 0.002 centimètres cubes, et plus tard, en novembre, alors qu'elle était élevée à 0.0028-0.0029 centimètre cube. Pour le poison frais elle était de 0.0015 centimère cube.

(1) *Festskrift vid Indvielsen af Statens Seruminstitut*. Copenhague, 190[illegible]

[illegible] résumé ci-dessous où, dans la pre[illegible] [illegible] d'antitoxine, exprimée en unités [illegible] de poison. Dans la rubrique [illegible] centimètres cubes de ce mélange con[illegible] que T marque la toxicité du mélange, [illegible] sont contenues dans le mélange [illegible] unités immunisantes. [illegible] trouvera un x et T théorique, dont le [illegible]

RÉSUMÉ A.

	[illegible] M.				CALCULÉ.	
	[illegible]		Novembre.			
		T.	x.	T.	x.	T.
[illegible]		53	0.0029	35	0.0015	66.67
[illegible]		56	"	-	0.00173	57.8
[illegible]		-	0.0029	35	0.00179	56
	[illegible]	45	"	"	0.00207	48
	-	-	0.0029	35	0.00219	45
	[illegible]	40	"	-	0 0025	40
[illegible]	-	-	0.0029	35	0.00288	36
	[illegible]	30	"	"	0.0032	31
[illegible]	-	-	0.0056	18	0.00408	24.5
[illegible]	[illegible]	20	"	"	0.0044	22.9
[illegible]	[illegible]	15	0.0071	14	0.0066	15.3
[illegible]	0.01 0.012	10.8	-	-	0.011	9.1
[illegible]	-	-	0.013	8	0.0136	7.5
[illegible]	0.017	6	0.014	7	0.019	5.3
0.45	0.033	3	-	"	0.03	3.4
0.18	-	-	0.033	3	0.0366	2.8
0.54	-	-	0.1	1	0 06	1.7
0.6	-	-	0.1	1	0.067	1.5

Le résultat est inscrit dans un système de coordonnées où l'on a marqué x le long de l'axe de l'abscisse, et T, la toxicité le long de l'axe des coordonnées.

Dans la figure 1, la ligne noire marque la courbe de neutralisation du printemps 1902; la ligne ponctuée, la courbe correspondante pour l'automne 1902.

Ces courbes, correspondant sur la plus grande partie de leur parcours, [illegible] une grande ressemblance avec les courbes analogues de la

molysine. Elles font penser qu'aussi la combinaison du poison diphique avec l'antitoxine a subi une dissociation partielle.

On voulut alors savoir si l'une des formules valables en ce cas

$$\left\{\frac{\text{Toxine libre}}{\text{vol.}}\right\}\left\{\frac{\text{Antitoxine libre}}{\text{vol.}}\right\} = K\left\{\frac{\text{Toxine-antitoxine}}{\text{vol.}}\right\}^{2}$$

s'adapterait aux résultats obtenus.

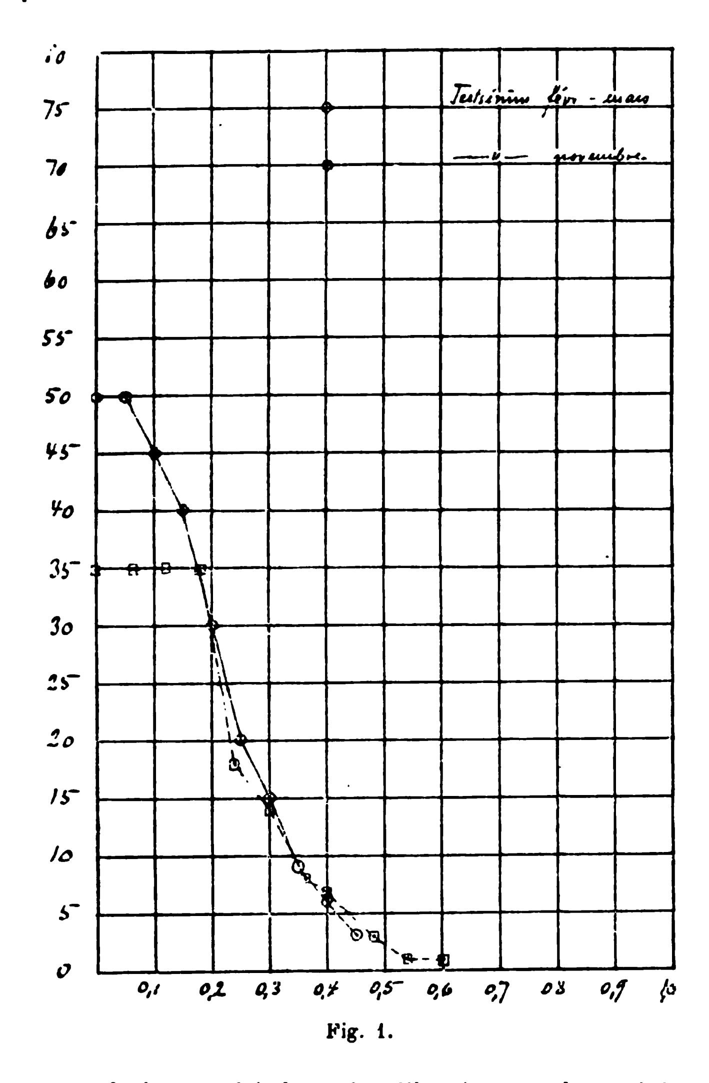


Fig. 1.

La mesure de la quantité de toxine libre étant la dose minima mortelle pour des cobayes de 250 grammes, et les mélanges injectés pouvant toujours être regardés comme dilués dans ces 250 grammes, on a om

le volume du calcul, ce qui, sans doute, pourra se faire sans faute essentielle.

La quantité de toxine libre est évaluée à 0.0015 centimètre cube, c'est-à-dire la dose minima mortelle du poison avant son affaiblissement.

La quantité de la *toxine fixée* s'exprime par la différence entre la quantité de poison ajouté et la quantité libre : $x - 0.0015$.

La quantité de *l'antitoxine fixée* est la même.

La quantité d'antitoxine dans la solution peut s'exprimer par $n\,x\,p$, où p indique le multiple de 0.1 centimètre cube de poison équivalant à une unité immunisante. On obtient la quantité *d'antitoxine libre* en déduisant de ce chiffre la valeur ci-dessus trouvée de l'antitoxine fixée.

L'équation sera donc la suivante :

$$0.0015\,[n\,.\,x\,.\,p - x - 0.0015] = K\,(x - 0.0015)^2.$$

Pour la détermination du chiffre d'équivalent p et de la constante de dissociation K, nous avons autant d'équations que d'observations pour x.

La meilleure évaluation fut $p = 2.7$, et $K = 0.015$.

A l'aide de ces valeurs, on a calculé les chiffres pour x et T des deux dernières colonnes du résumé A. Excepté les déterminations de n depuis 0 — 0.1, où il y a des circonstances spéciales, la correspondance entre les chiffres obtenus par le calcul et par l'observation est parfaitement satisfaisante, les écarts se trouvant en dedans de la faute d'observation. Ceci ressort clairement de la figure 2, où la courbe indique les valeurs théoriques, tandis que les observations sont marquées respectivement par ○ et □.

Ainsi il ne semble pas nécessaire de supposer l'existence de toute une série de toxines dans ce poison diphtérique *à l'état frais*, parce que les phénomènes de neutralisation s'expliquent naturellement, en admettant la présence d'une seule substance réagissant contre l'antitoxine.

Pendant les recherches antérieures sur les poisons diphtériques, un phénomène avait surtout attiré l'attention et fait supposer leur constitution complexe. En préparant un tel mélange de toxine et d'antitoxine, qu'aucune dose mortelle complète n'était libre, ce mélange produisit des effets spéciaux : œdème sans nécrose, des paralysies tardives, très rarement observées après des injections de quantités de poison un peu au-dessous de la dose minimale mortelle. Dans ce cas, on réussit toutefois à démontrer que le poison seul, sans antitoxine, pouvait provoquer des cas tardifs analogues à ceux produits par des mélanges de toxine et d'antitoxine. Ces effets tardifs étaient surtout des paralysies typiques, comme j'en ai décrit dans un autre mémoire, mais on observait encore, une ou

deux semaines après l'injection, d'autres phénomènes subséquents, voire un fort amaigrissement accompagné d'un fort relâchement musculaire marqué surtout par une grande difficulté à se retourner, quand l'animal avait été placé sur le dos.

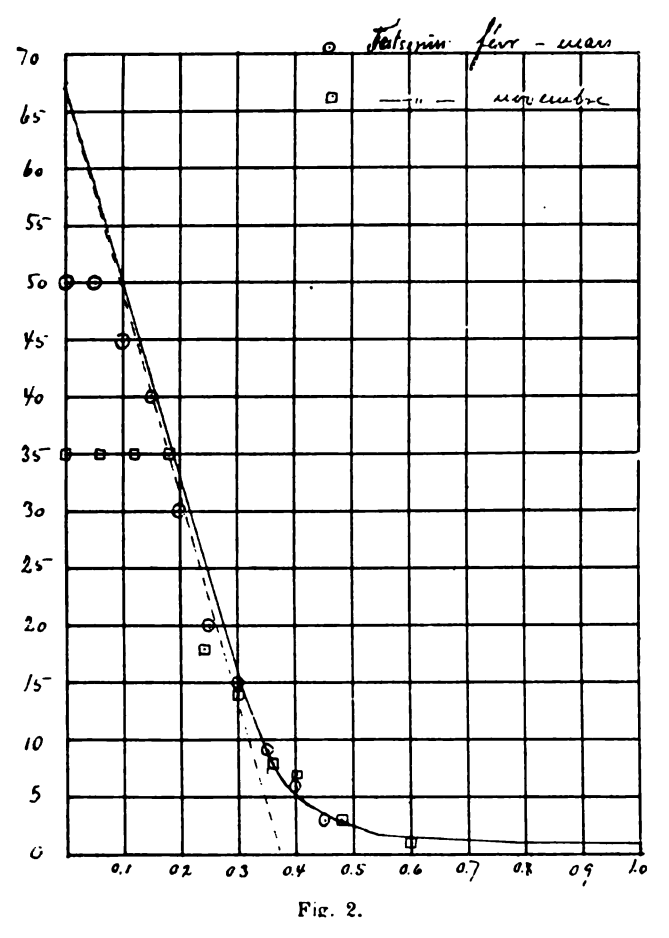


Fig. 2.

Il ressort de la formule qu'une molécule de toxine se combine avec une molécule d'antitoxine pour constituer deux molécules d'une nouvelle combinaison, toxine-antitoxine. Si à une quantité donnée de toxine on ajoute une quantité relativement petite d'antitoxine, cette dernière sera presque entièrement fixée; le surplus de la toxine restera libre. Au contraire, il n'y aura presque pas d'antitoxine libre, parce que, dans ces proportions quantitatives, la « toxine-antitoxine » n'est que très faiblement dissociée. A mesure qu'augmente la quantité d'antitoxine, une quantité de plus en plus grande de la toxine sera fixée, mais, en même

temps, la toxine-antitoxine se dissociera de plus en plus, de sorte qu'il existera toujours de la toxine et de l'antitoxine à côté l'une de l'autre.

On voit facilement que les idées courantes sur la neutralisation de la toxine par l'antitoxine ne sauraient être maintenues. D'après ce qui précède, la quantité d'antitoxine équivalant à 0.1 centimètre cube de toxine est $1/e = 0.37$ unité immunisante, tandis que, en réalité, il faut se servir de deux unités immunisantes pour faire disparaître tout effet toxique sur les cobayes.

Si la combinaison toxine-antitoxine ne se dissociait pas, la courbe de neutralisation serait une ligne droite, la ligne pointillée de la figure 2, comme c'est le cas, pour la combinaison d'un acide fort avec une base forte. Dans ce cas, 0.37 unité immunisante ferait entièrement disparaître l'effet de 0.1 centimètre cube de poison. Toutefois, tel n'est pas le cas : à cause de la dissociation, une quantité assez considérable de toxine devient libre, environ sept doses mortelles. A mesure qu'on ajoute de l'antitoxine, la quantité de toxine libre va diminuant, mais ce décroissement se fait de plus en plus lentement, et, en théorie, il reste toujours de la toxine libre, quelque grande que soit la quantité ajoutée d'antitoxine. Ceci ressort de la courbe de neutralisation qui est une hyperbole se rapprochant à son asymptote. On voit donc qu'en *concevant les toxones comme de la toxine-antitoxine dissociée*, on a une explication naturelle de la longue « Zone de toxone » existant ici et chez d'autres poisons. Pour ce poison on trouve qu'il faut deux unités d'immunisation pour faire disparaître tout effet toxique.

A cette manière de concevoir les toxones correspond aussi cette circonstance que *leurs effets ne restent pas les mêmes vis-à-vis les différents animaux*. Des expériences antérieures ont démontré [1] qu'un mélange de toxine-antitoxine restant sans effet sur les cobayes, produit des paralysies chez les lapins, et qu'un mélange ne provoquant que des cas tardifs chez les cobayes, tue les lapins en peu de jours. Il serait difficile de comprendre cette différence si l'on regardait la toxone comme une substance essentiellement différente de la toxine, tandis que l'explication en devient facile, en ne supposant qu'une différence quantitative. Du reste, il sera [illegible] présent sans doute assez difficile de donner un exposé parfaitement [illegible] des effets des mélanges de la toxine avec l'antitoxine sur les différents animaux. Toutefois, on peut supposer qu'il existe une différence [illegible] les effets d'une petite dose de toxine et un mélange de toxine [illegible] qui contient la même quantité de toxine

[1] [illegible] Madsen. [illegible] Toxon des Diphtheriegiftes. [illegible] Zeitschr. f. Hygiene, 37, [illegible]

libre, contient de la toxine-antitoxine et, encore, de l'antitoxine libre.

De plus, il est permis de croire qu'un tel mélange exercerait des effets différents dans différents organismes. Tandis que la dose minima mortelle de ce poison restait presque la même pour les cobayes de 250 grammes et pour les lapins de 1,500 grammes, la différence était grande pour L_+, une unité immunisante + 0.2 centimètre cube de poison étant mortelle pour les cobayes, tandis que déjà un mélange d'une unité immunisante + 0.14 centimètre cube de poison tuait les lapins.

Si l'on suppose qu'une quantité plus considérable de toxine est fixée chez le lapin que chez le cobaye, l'équilibre entre la toxine libre, l'antitoxine libre et la toxine-antitoxine sera bien plus exposé à être déplacé chez le lapin que chez le cobaye. Pour rétablir l'équilibre changé par la fixation de la toxine libre, la toxine-antitoxine devra être ultérieurement dissociée, de la nouvelle toxine deviendra libre et pourra être fixée, de sorte que le même mélange pourra présenter des effets bien plus toxiques sur l'un que sur l'autre animal.

La vieille dispute sur la question de savoir s'il existe ou non un *point de neutralisation* se résoudra, sans doute, facilement par l'interprétation précédente; en l'acceptant, on conçoit aisément qu'un mélange de toxine avec de l'antitoxine restera, à une dose donnée, absolument sans effet, tandis qu'un multiple produira de faibles effets toxiques (paralysie), et qu'une dose encore plus forte sera mortelle.

Le fait que les « toxones » présentent des effets *immunisants* [1] au même degré que la toxine seule, s'adapte sans doute aussi bien à ce que nous venons d'avancer qu'à l'idée de l'existence d'une substance particulière à avidité plus faible que la toxine.

Dans tout le développement précédent le but poursuivi a été d'interpréter les faits observés d'une manière qui se rapproche le plus possible d'un phénomène connu; ce but a été atteint sans aucune difficulté quant à la première partie de la courbe; toutefois, quant à la région de « toxone » il y a quelque désaccord que je vais aborder. Ici, nous trouvons que la toxicité observée des mélanges de toxine et d'antitoxine se trouve constamment un peu au-dessous de la toxicité calculée (*voir* aussi la courbe suivante n° 4). Il est peu probable que ce phénomène soit dû à des fautes d'expériences; peut-être est-il dû à certains écarts des prémisses théoriques simples, tels qu'on les observe fréquemment dans une réaction, quand elle se fait en concentration élevée. Il est aussi permis de croire que d'autres substances du sérum que l'antitoxine pourraient

[1] Dreyer et Madsen, *loc. cit.*

jouer un rôle quelconque, par exemple les protéides qui seulement à une concentration plus forte présentent une influence sensiblement dépressive sur un grand nombre de corps.

Les relations assez simples, trouvées chez un poison frais, s'effacent à mesure que s'affaiblit le poison. Outre la diminution de la force létale (formation des « prototoxoïdes », dont on parlera plus tard), il se produit aussi un affaiblissement de la faculté paralytique. Lorsque la dose minime mortelle était montée au double, on n'observa aucun cas de paralysie après l'injection d'une quantité non mortelle de poison. Au contraire, on en observait toujours, bien qu'à un moindre degré, après l'injection de mélanges de toxine avec une quantité relativement grande d'antitoxine, mélanges auxquels je conserverai provisoirement, pour être bref, le nom de « toxones ».

Entre la toxone et la toxine on retrouva en outre cette différence que la dernière produit la nécrose avec alopécie, tandis que les toxones ne provoquent qu'un œdème mou, assez fugitif. Ceci s'explique peut-être par la *différence de la rapidité de réaction* existant sans doute entre toxine et toxone, ainsi qu'il a été démontré antérieurement (¹).

Nous savons que pour la tétanolysine la vitesse de réaction entre la toxine et l'antitoxine baisse rapidement en présence de grandes quantités d'antitoxine (Arrhenius et Madsen); de même, les toxones de la tétanolysine se fixent plus lentement aux érythrocytes que la tétanolysine seule (Madsen), et les toxones du poison diphtérique sont fixées bien plus tardivement dans l'organisme que le poison seul (Dreyer).

On peut croire que ceci est dû à ce que la présence de la toxine-antitoxine ou de l'antitoxine fait baisser la vitesse de réaction de la toxine, de la même façon que par exemple l'hydrogène sulfuré déprime la rapidité de réaction des solutions colloïdales de platine (Bredig).

Si la toxine est injectée sous la peau, elle se lie sans doute rapidement au tissu et provoque une forte réaction, tandis que la « toxone », par suite de sa moindre vitesse de réaction, n'est fixée que faiblement et avec lenteur, réussissant ainsi à se diffuser et à disparaître de l'endroit injecté, de telle sorte que l'effet local se montre analogue à celui de doses minimes de toxine.

On voit par la figure 2 que la toxicité du mélange de 0.1 centimètre cube de poison avec une quantité d'antitoxine, *n*, moindre de 0.12 unité immunisante, est considérablement au-dessous du calcul. Si l'on compare les courbes déterminées au printemps et en automne de 1902, on

(¹) MADSEN. - Sur les toxones - *XIII[e] Congrès international de médecine*, Paris, 1900).

voit qu'il s'agit d'un processus progressif. En automne 1902, la dose minima mortelle était d'environ 0.0029 centimètre cube, et les 0.1 centimètre cube contenaient alors, en tout, environ trente-cinq doses mortelles. Les 0.18 unités immunisantes ne produisaient aucun abaissement dans la toxicité. En augmentant ensuite la quantité d'antitoxine, on obtint une courbe essentiellement correspondante à celle déjà trouvée.

Suivant Ehrlich, ce phénomène peut être expliqué par cette supposition que le poison diphtérique contient une substance, la prototoxine, d'une plus grande affinité pour l'antitoxine que le reste de la toxine. Tandis que sa faculté de fixer l'antitoxine (liée au groupe haptophore d'Ehrlich) reste constante, l'élément toxique (le groupe toxophore d'Ehrlich) est très labile, de sorte que la prototoxine se change graduellement en une modification atoxique, le toxoïde, à faculté non modifiée de fixer l'antitoxine. A ceci correspond encore que L_+ est resté constant malgré l'accroissement continuel de la dose minima mortelle.

Une telle formation de prototoxoïde, constatable aussi chez la tétanolysine, est un phénomène constamment observé quand on conserve les poisons pendant quelque temps Cette formation semble fréquemment comprendre presque la moitié de la toxicité. Voir aussi les courbes correspondantes pour deux autres poisons A (fig. 3) et C (fig. 4).

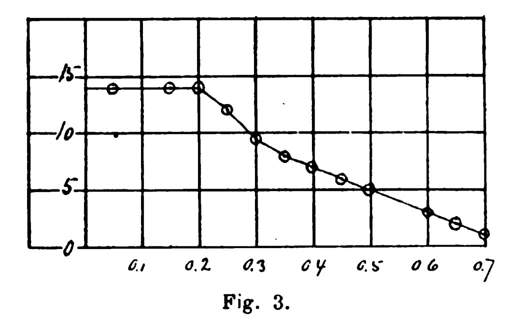


Fig. 3.

Pour examiner si la formule indiquée s'applique aussi à d'autres poisons diphtériques qu'à celui décrit, on calcula une série d'expériences provenant de recherches antérieures et relatives à un autre poison C [1]. Ce dernier a été préparé à l'aide d'un bacille diphtérique que M. Ehrlich voulut bien mettre à notre disposition.

Immédiatement après la sortie de l'étuve en 1898, la dose minima mortelle était de 0.005 centimètre cube, mais elle monta plus tard

[1] MADSEN, « Om difterigiftens Konstitution » (*Oversigt over det Knl. Danske Vidensk. Selskabs Forh.*, 1899).

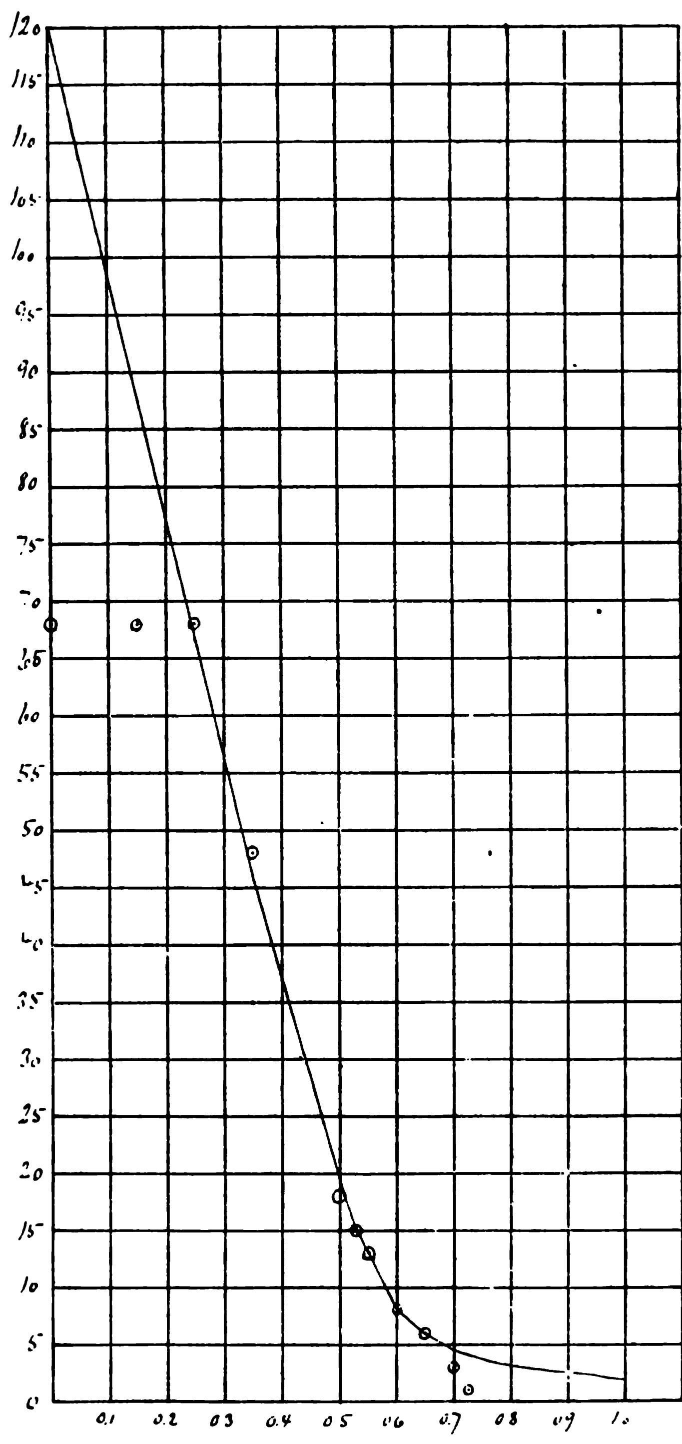

120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0

Fig. 4.

jusqu'à 0.0086 centimètre cube. Les expériences avec saturation partielle furent faites de telle sorte qu'à une dose de 0 6 centimètre cube de poison on ajoutait des quantités variables de testsérum de Ehrlich.

Les résultats sont indiqués dans le résumé ci-dessous, où les entêtes ont la même signification que plus haut.

RÉSUMÉ B.

	OBSERVÉ.		CALCULÉ.	
n	*x*	T.	*x*.	T.
0	0.0088	68	0 005	120
0.15	0 0088	68	0.0068	88
0.25	0.0088	68	0.00895	67
0.35	0.0125	48	0.013	46
0.5	0.033	18	0 032	19
0.53	0.04	15	0.0405	15
0.55	0.046	13	0.0478	13
0 6	0.075	8	0.071	8
0.65	0.1	6	0.1	6
0.7	0.2	3	0.133	4.5
0.725	0.6	1	0.15	4

L'expression graphique se trouve dans la figure 4 où la ligne marque la courbe de neutralisation calculée et O les observations réelles.

Les observations pour $n = o$, 0.15 et 0.25 donnèrent le même x (protoxoïde). En traitant de la même façon qu'antérieurement les autres observations, on obtint le chiffre d'équivalent $p = 1.8$, et la constante de dissociation $K = 0.012$. Avec ces chiffres les valeurs de x et de T dans les deux dernières colonnes ont été calculées; la correspondance entre les valeurs observées et celles calculées est satisfaisante, excepté pour les deux dernières.

Le rapprochement entre les constantes de dissociation K pour chaque poison est donc considérable, 0.015 et 0.012. Quant au chiffre d'équivalent p, une unité immunisante qui équivaut à 2.7×0.1 centimètres cubes du premier poison décrit et à 1.8×0.6 centimètre cube du dernier. Les quantités de poison contenaient, avant l'affaiblissement, respectivement 180 et 216 doses minima mortelles. La correspondance est assez satisfaisante. La différence est-elle due à des fautes d'expérience ou bien peut-être à un abaissement de l'unité immunisante pendant les quatre ans écoulés entre les deux déterminations, c'est ce qui ne saurait être établi au moyen des matériaux actuels.

En présence de la démonstration que la combinaison de la toxine avec

l'antitoxine suit la loi de Guldberg et Waage (loi de l'effet des masses), les derniers doutes que l'action mutuelle de ces substances soit de nature chimique, doivent disparaître.

Cette manière de voir, dont la justesse a pu être constatée à propos de la tétanolysine et du poison diphtérique, s'adapte très vraisemblablement à un grand nombre de corps et à leurs anticorps.

Divers membres de la section demandent la parole à propos de cette communication.

M. Ehrlich signale le travail qu'il a publié dans la *Berliner medicinische Wochenschrift* sur la composition du poison diphtérique. Il insiste spécialement sur les données expérimentales qui plaident en faveur de l'existence des toxones diphtériques en tant que substances indépendantes et particulières.

Il fait remarquer, en outre, que les mélanges de toxine et d'antitoxine dans lesquels la toxine est neutralisée, sont absolument inoffensifs, même quand ils sont injectés à forte dose. M. Ehrlich ajoute que les expériences relatives au poison dipthérique, et dans lesquelles on se sert de cobayes, permettent d'obtenir des résultats plus exacts et plus précis que les recherches effectuées *in vitro*, dans lesquelles on fait intervenir la tétanolysine.

M. Bordet constate que, malgré des divergences dans l'explication de l'intimité des phénomènes, M. Madsen et lui-même sont d'accord sur ce point fondamental que les propriétés des mélanges de toxine et d'antitoxine peuvent se concevoir clairement sans qu'il soit nécessaire d'admettre que la constitution des toxines est fort complexe. Dans son mémoire des *Annales de l'Institut Pasteur*, il y a six mois, M. Bordet a émis l'opinion que l'existence des toxones en tant que corps particuliers et indépendants n'est pas prouvée, n'est même pas vraisemblable; il a considéré les toxones comme représentant simplement de la vraie toxine partiellement saturée d'antitoxine. En effet, il admet que la toxine et l'antitoxine peuvent s'unir en proportions variables; par exemple, une molécule de toxine pourrait fixer, soit une, soit plusieurs molécules antitoxiques et former ainsi des composés divers plus ou moins saturés. Corrélativement le pouvoir nocif de la toxine ne disparaîtrait entièrement que si la molécule toxique est suffisamment saturée par l'antitoxine, la toxine partiellement saturée pouvant encore posséder un certain degré de toxicité plus faible, il est vrai, que celle de la toxine intacte. Entre ces deux termes extrêmes, toxine libre, toxine bien saturée et devenue inoffensive, il y aurait donc des intermédiaires, insuffisamment saturés, et dont la

toxicité ne serait que plus ou moins atténuée. Les toxones représenteraient simplement de tels termes intermédiaires; elles seraient de la toxine atténuée.

Quand donc on mélange à de la toxine une quantité d'antitoxine relativement faible, celle-ci, loin de saturer complètement quelques molécules toxiques sans toucher aux autres, se répartit au contraire sur toutes les molécules toxiques, de manière à les atteindre toutes, mais en ne les saturant qu'incomplètement. On n'obtient donc pas un mélange de toxine tout à fait inoffensive et de toxine intacte, mais un liquide ne renfermant que de la toxine atténuée plus ou moins fortement (toxone). Cette idée est confirmée par les résultats expérimentaux.

L'atténuation étant par définition chose relative, en d'autres termes, ce qui est atténué pour un organisme pouvant ne pas l'être pour un organisme plus sensible, on conçoit, d'après cette hypothèse, que certains animaux puissent être réfractaires à l'action de pareils mélanges, tandis que d'autres espèces en souffrent encore. Ceci explique les faits de cet ordre observés par divers savants (Buchner, Roux et Vaillard).

L'idée de la dissociation, si bien invoquée par M. Madsen, rend-elle aussi bien compte de ces faits? Il semble que si la dissociation se produisait dans les organismes auxquels on injecte de pareils mélanges, elle devrait s'effectuer aussi bien chez une espèce animale que chez une autre, et que, par conséquent, toutes les espèces devraient être intoxiquées par mise en liberté de toxine; tel n'est pas le cas. Probablement les deux hypothèses contiennent-elles une part de vérité, en ce sens que ce serait surtout la toxine fortement saturée d'antitoxine qui serait susceptible de perdre par dissociation une partie de cette dernière et de se présenter ainsi à l'état de composé moins saturé. Peut-être même pourrait-on admettre que la saturation absolument complète n'est, en conséquence, jamais possible.

Ainsi s'expliquerait l'empoisonnement par la toxine des chevaux fournisseurs d'antitoxine et devenus hypersensibles.

L'idée des proportions variables, avec dissociation facile des composés fortement saturés, est en harmonie avec les faits observés par Landsteiner, Eisenberg et Volk, d'après lesquels la matière agglutinable, très chargée d'agglutinine, peut perdre une certaine fraction de cette dernière, si on la transporte dans un liquide pauvre en agglutinine; en outre, il est acquis que la matière agglutinable est d'autant moins avide d'agglutinine qu'elle en a déjà fixé davantage.

M. Dunbar confirme le fait, déjà constaté il y a longtemps par Buchner, Roux et Vaillard, qu'un même mélange de toxine et d'antitoxine peut

être inoffensif pour certaines espèces animales, toxique pour d'autres. Bien plus, de semblables mélanges peuvent se comporter différemment vis-à-vis de divers individus de la même espèce. C'est ce qu'il a pu constater au cours de recherches portant sur la toxine de l'asthme des foins, et sur l'antitoxine active contre ce poison.

M. Gruber dit que M von Pirquet et lui-même sont arrivés à des conclusions semblables à celles de MM. Arrhenius et Madsen avant de connaître les travaux de ces savants. Toutefois, pour ce qui concerne la question de l'existence des toxones il vaut mieux se baser sur l'expérience *in vitro*, car la neutralisation de la toxine par l'antitoxine s'y opère comme dans l'organisme. Dans les expériences faites *in vitro* (tetanolysine, staphylolysine on a aussi cherché à invoquer l'existence de toxones et si celles-ci n'existent pas dans de pareils cas, elles n'existent pas non plus dans le poison diphtérique. Il y intérêt à éviter l'emploi des animaux, qui peuvent manifester des différences individuelles vis-à-vis des toxines ou de mélanges de toxine-antitoxine.

M. Madsen revient sur le point de savoir si l'on doit ou non admettre l'existence des toxones.

Pour toute la première partie de la courbe, la concordance entre les valeurs observées et celles que donne le calcul est si grande, que les phénomènes constatés peuvent sans aucun doute s'expliquer par la formule donnée. Il est très probable que les faits qui ont fait croire à l'existence des toxone peuvent être expliqués d'après la même loi, mais il y a encore quelques discordances. En résumé, M. Madsen ne croit pas que les toxones existent comme telles, mais une preuve absolument concluante, en faveur de cette opinion, ne saurait être fournie.

Pour ce qui concerne la toxine diphtérique, il est certain que le produit résultant de la combinaison de celle-ci avec l'antitoxine, se comporte tout à fait comme s'il se dissociait partiellement. Il est très difficile d'obtenir des renseignements décisifs relatifs aux toxones, étant donnés nos matériaux d'expériences actuels.

Par exemple, la tétanolysine seule dissout les globules rouges à toutes températures. Un mélange avec l'antitoxine en certaines proportions n'est pas capable, même si on le fait agir en grande quantité, de dissoudre les érythrocytes à des températures basses. D'où l'on a conclu, qu'il existait une différence qualitative et pas seulement quantitative entre les toxines et les toxones de la tétanolysine.

Si nous admettons que la combinaison tétanolysine-antitétanolysine est dissociable, l'explication devient extrêmement simple. La dissociation augmente considérablement avec la température; en conséquence,

il y aura de la toxine libre à 37°, tandis qu'il n'y en aura pas à 10° par exemple.

Sur la proposition de nombreux membres, la section décide d'envoyer, à MM. les professeurs Behring et Roux, absents, un télégramme exprimant la sympathique admiration de l'assemblée pour ces deux illustres bactériologistes.

— La séance est levée à midi.

Séance du 4 septembre (après-midi).

— La séance, présidée par M. EHRLICH, est ouverte à 2 heures.

MM. NETTER, AASER, LOEFFLER, MARX (au nom de MM. Ehrlich et Marx), SPRONCK, DE TORDAY présentent leurs rapports relatifs à la troisième question : *De la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

M. AASER, après avoir résumé les principales données de son rapport, signale les mauvaises conditions hygiéniques dans lesquelles se trouve la population en Norwège, spécialement en ce qui concerne les habitations, et fait remarquer les dangers qui en résultent pour la propagation des épidémies de diphtérie. L'immunisation préventive pratiquée dans ces circonstances a été couronnée de succès.

On a prétendu que le sérum n'avait pas d'action chez des individus atteints de rougeole; les observations de l'orateur démontrent que cette manière de voir n'est nullement justifiée.

L'orateur rapporte des observations faites par lui à la station sanitaire, sur des individus suspects de diphtérie, à Christiania. Un certain nombre de personnes qui avaient été en contact avec des malades atteints de diphtérie reçurent une injection préventive de sérum; d'autres ne furent soumises à aucun traitement. Parmi les premières aucune ne fut atteinte de diphtérie, tandis qu'un grand nombre des personnes non traitées tombèrent malades.

La durée de l'immunité est de trois à quatre semaines.

En général, on a injecté mille unités immunisantes.

Les injections n'ont jamais eu de conséquences fâcheuses.

M. DE TORDAY, après avoir résumé son rapport, appelle l'attention sur les statistiques faites en Hongrie, lesquelles montrent que lors d'épidé-

mies de diphtérie survenues dans de petits villages, on est parvenu à empêcher l'extension de la maladie par l'immunisation préventive pratiquée sur une vaste échelle. L'orateur tire de ces statistiques la conclusion qu'au point de vue hygiénique il est à désirer qu'on introduise l'immunisation préventive obligatoire pour tous les enfants d'un village, lors d'une épidémie de diphtérie; cette mesure devrait être prise surtout dans les régions peu peuplées, où les villages sont fort isolés et où le médecin a rarement l'occasion d'apporter ses soins.

M. Lemoine (Paris) constate que les rapports qui viennent d'être résumés donnent une confirmation complète aux propositions formulées par l'Académie de médecine de Paris, l'année dernière, sur le rapport de M. Sevestre.

Un cas de diphtérie venant à se produire dans un groupe d'enfants (école, crèche, hôpital), tous les éléments de ce groupe doivent recevoir une injection préventive de sérum antidiphtérique à la dose de 2.5 à 10 suivant les circonstances et la puissance immunisante du sérum. Ces dispositions doivent-elles être prises dans un milieu militaire avec la même rigueur ?

En d'autres termes, un cas de diphtérie se produisant dans un régiment, tous les hommes de ce régiment doivent-ils être injectés ? Cette pratique rencontre des difficultés matérielles considérables, si l'on songe au grand nombre d'hommes à immuniser, et si, d'autre part, on se rappelle que l'immunisation donnée par le sérum n'est que passagère.

Or, la diphtérie pouvant être importée à la caserne à des époques fort peu distantes, il s'ensuit que ces injections devraient être renouvelées parfois trois et quatre fois dans l'année et même davantage dans certaines villes où cette affection est plus fréquente. Ce n'est plus par dizaines et par centaines qu'il faudrait compter le nombre des injections à faire pour un même régiment, mais par milliers. D'autre part, le milieu militaire, au point de vue de la prédisposition à la diphtérie n'est pas complètement assimilable au milieu infantile. Par ce fait il y a moins de danger. En conséquence, il semble que pour l'armée, on doive se contenter de suivre l'exemple donné lors de l'épidémie de Privat par M. L. Martin et conseillé par M. Sevestre dans la pratique urbaine. Cet observateur établit, en effet, une distinction entre les milieux surveillés et ceux qui ne le sont pas. Le plus grand nombre des groupes militaires (les régiments) appartient évidemment à la première catégorie. Deux épidémies récentes observées à Joigny par M. le médecin major Coudal et les médecins aides majors Champaux et Morgan, et à Chartres par M. le médecin major Manon, permettent de voir que les injections préventives, bien qu'appli-

quées un peu tardivement et restreintes à certains sujets, ont donné des résultats très satisfaisants, puisque dans la dernière de ces épidémies il n'y a pas eu de mort sur un total de 115 malades.

La méthode applicable aux grosses unités militaires semble donc devoir être la suivante. Au début, à l'apparition du premier cas, injection préventive à tous les hommes de la chambre du malade et à ceux qui ont été en contact prolongé avec lui dans les dernières vingt-quatre heures (amis, compagnons de garde). S'il y a localisation pendant plusieurs semaines à une même unité restreinte, injection préventive aux hommes faisant partie de cette unité. Si, malgré ces précautions, l'épidémie s'étend, ou si, dès le début, les cas se succèdent à l'état isolé dans des unités différentes, circonstances qui se présentent le plus souvent, on se contentera de « l'observation armée ». Les visites médicales seront multipliées, portant sur les voisins de chambrée ou les hommes en rapport de camaraderie et de service avec les malades dans les dernières vingt-quatre heures présentant une détermination inflammatoire pharyngée sans qu'il faille attendre le résultat d'une recherche bactériologique.

M. Gaviño mentionne l'influence du climat et de l'altitude sur la gravité de la diphtérie. Il admet entièrement l'efficacité et la très grande utilité des injections de sérum à titre préventif, dont il a pu constater, à Mexico, le rôle bienfaisant. Mais, d'autre part, les épidémies de diphtérie, à Mexico, sont relativement rares et affectent un caractère bénin, en relation probablement avec les conditions climatériques.

M. Dzierzgowski estime que les résultats exposés par les différents orateurs démontrent la grande valeur des injections préventives de sérum antidiphtérique dans la lutte contre la propagation de la diphtérie. Mais comme l'immunité passive est fugace et que, d'autre part, le traitement de la maladie réclame l'injection précoce du sérum, l'immunisation passive n'a toute sa grande importance que dans les contrées peuplées et civilisées. Dans les pays peu peuplés où l'intervention médicale n'est que périodique, l'immunisation active est plus importante, car elle dure très longtemps. L'orateur a constaté en effet que, sept ans après avoir été immunisés contre la diphtérie, des chevaux possédaient encore dans leur sang une certaine dose d'antitoxine et qu'ils supportent sans aucun danger et en ne présentant qu'une réaction très faible, des injections sous-cutanées de doses considérables de toxine.

Partant de là, l'orateur a entrepris sa propre immunisation active contre le poison et s'est injecté au début $\frac{1T}{100}$ (T = la dose minima mortelle pour des cobayes de 200 grammes) et a augmenté ensuite la dose

jusque 1,700 T. L'immunisation dura deux mois, fut inoffensive et conféra au sang une unité antitoxique par centimètre cube. Ce chiffre peut paraître peu élevé, mais il ne faudrait pas en déduire que l'immunité acquise était faible. En effet la teneur du sang en antitoxine ne peut pas toujours mesurer la solidité de l'immunité. Ainsi le chien s'immunise fortement contre la toxine diphtérique, mais son sang ne devient jamais à beaucoup près aussi antitoxique que celui des chevaux traités par les mêmes injections de la même toxine. Sans doute, l'homme à cet égard se rapproche plutôt du chien que du cheval.

Les doses de toxine employées pour cette immunisation de l'homme étaient fortes; elles ne présentent néanmoins pas de danger. Cependant, désirant savoir si on pourrait s'immuniser avec des doses faibles, l'orateur a proposé à son assistant M. Boldoreff de s'immuniser également. Ce dernier a commencé avec une dose de $\frac{T}{1000}$ et a terminé avec une dose de $\frac{T}{10}$. Le titrage du sang prouva que la quantité d'antitoxine s'était élevée graduellement; elle atteignit à peu près une unité par centimètre cube.

L'orateur est absolument convaincu qu'on peut immuniser en se servant de doses très faibles, absolument inoffensives pour l'homme et même pour les enfants, et qu'en conséquence l'immunisation active, si durable, est très recommandable. Il a cru devoir communiquer ces résultats publiés il y a un an dans la *Klinische Zeitung de Botkin* avec l'espoir que cette méthode pourra être adoptée dans la pratique par les médecins.

M. Bujwid demande aux praticiens s'ils ont remarqué l'influence des saisons sur la morbidité et sur la mortalité diphtériques. Il a observé que la morbidité est la plus grande en mars et en avril et aussi en automne : octobre et novembre. Il y a lieu de remarquer que la diphtérie se développe surtout pendant les saisons humides, où la température subit de brusques changements.

M. Kraus désire faire remarquer, à propos de la communication de M. Dzierzgowski, que des recherches du même genre ont été faites au laboratoire de Vienne : MM. Lowendens et Schwover ont tenté de déterminer une immunisation active chez l'homme par injection de toxoïdes préparées artificiellement. Il est à remarquer toutefois que l'on ne peut, sans danger, faire subir le même traitement à des enfants, car ceux-ci sont beaucoup plus sensibles à la toxine diphtérique que les adultes.

M. Lœffler et, avec lui, M. Netter proposent au Congrès de formuler



le vœu que la pratique des injections préventives de sérum antidiphtérique soit généralisée dans la plus large mesure possible ; en effet, ces injections sont inoffensives et constituent le meilleur obstacle à opposer à la propagation de la diphtérie.

— Le vœu proposé est accueilli à l'unanimité.

M. Willems constate les bienfaits de la sérothérapie.

— La discussion est close.

On passe aux communications suivantes :

Agitateur électrique pour favoriser les cultures microbiennes à l'état homogène.

Par MM. S. ARLOING et Paul COURMONT.

Construit par M. Maury, électricien à Lyon.

Jadis, on s'est beaucoup occupé de connaître les effets de l'agitation sur la morphologie et les propriétés pathogéniques des microbes.

A ce moment, on a imaginé plusieurs agitateurs pour imprimer des mouvements continus aux cultures pendant leur évolution.

Dans ces derniers temps, j'ai ressenti le besoin d'obtenir une agitation plus ou moins continue. Je veux parler de mes essais, fructueux d'ailleurs, pour faire vivre le bacille de la tuberculose dans la profondeur du bouillon.

J'ai renouvelé mes efforts pour avoir à ma disposition un agitateur commode et efficace.

En cette occurrence, je me suis adressé, avec mon élève et collaborateur M. Paul Courmont, à un constructeur-électricien de Lyon, M. Maury.

M. Maury a construit l'appareil que j'ai l'honneur de placer sous vos yeux.

Cet appareil se compose d'un plateau-support sur lequel se meuvent deux cadres suivant deux directions perpendiculaires l'une sur l'autre. Lorsque ces cadres arrivent au terme de leur course, ils éprouvent une secousse brusque qui agite la culture dans toute sa profondeur.

Le moteur électrique est associé à un rhéostat qui permet, en faisant varier la résistance, d'arriver à un nombre de secousses variables dans l'unité de temps.

Les cadres sont surmontés de plateaux perforés de manière à recevoir un nombre notable de ballons de culture de deux dimensions différentes.

L'appareil agitateur a été construit sur des dimensions plus considérables, pour pouvoir recevoir des flacons de un demi-litre.

L'agitateur se place dans une étuve-chambre ou dans une étuve de dimension suffisante. A l'aide d'une prise de courant située dans la paroi de l'étuve et de deux fils conducteurs, on met l'appareil en mouvement pendant une ou deux heures ou plus dans les vingt-quatre heures.

Le courant continu nécessaire à alimenter une lampe de 16 bougies met l'agitateur en mouvement.

L'agitateur électrique convient à l'obtention de toutes les cultures dans lesquelles on désire que les bacilles se développent exactement isolés les uns des autres, c'est-à-dire des cultures propres à l'agglutination.

M. [illegible] cède le fauteuil de la présidence à M. Spronck.

Ueber den Einfluss des Alkohols und der Mischvaccination auf die Intensität der Choleraamboceptorenbildung beim Kaninchen.

Von Dr E. FRIEDBERGER,
Privatdocent u. Assistent am Kgl. hygienischen Institut
der Universität Königsberg i/Pr.

Es ist eine altbekannte Tatsache, dass die Widerstandskraft von Säufern bei einer grossen Reihe von Infektionskrankheiten gegenüber der des durchschnittlichen Menschen bedeutend herabgesetzt ist. Andererseits spielt in der Therapie der Infektionskrankheiten der Alkohol von Alters her eine gewisse Rolle, und es scheint, als ob die empirisch gewonnenen Tatsachen, die auch in den Antworten erfahrener Kliniker auf die jüngste Umfrage E. Fraenkels wiederum eine neue Stütze erhalten, dafür sprechen, dass er in der Tat hier unter Umständen als ein den Verlauf der Krankheit günstig beeinflussendes Heilmittel anzusprechen ist.

Eine Reihe von Autoren hat versucht, die Frage über die Doppelrolle des Alkohols bei Infektionskrankheiten durch den Tierversuch aufzuklären.

Sie gingen alle so vor, dass sie die Wirkung lebender, pathogener Bakterien in Mengen, die um die Dosis minima letalis herumlagen einerseits an alkoholisierten, andererseits an normalen Tieren, als Kontrollen, studierten und aus dem Resultate der Impfung bei den verschieden behandelten Tieren Schlüsse zogen bezüglich der Wirkung des Alkohols auf den Infektionsprozess, Schlüsse, die wie hier kurz erwähnt werden soll, für die therapeutische Verwendung des Alkohols bei Infektions-

krankheiten keine günstige Begründung lieferten. Indessen mussten bei dieser Versuchsanordnung die sekundären schädlichen Wirkungen der zum Teil grossen Alkoholdosen, die von den Autoren meistens selbst betont wurden, das genaue Bild der Wirkung des Alkohols auf die spezifisch reaktive Veränderung des Körpers unter der Infektion trüben.

Meine Absicht ging daher nur dahin, zu untersuchen, inwieweit eine einmalige und länger fortgesetzte Darreichung von Alkohol den Titer des Serums mit kleinen Alkoholdosen behandelter Kaninchen durch Vaccinierung mit Choleravibrionen gegenüber den Kontrolltieren verändert.

Dies erforderte eine abweichende Methode. An Stelle der Infektion mit grösseren Mengen lebender pathogener Mikroorganismen konnte die Verimpfung bei 60° abgetöteter Cholerakultur treten, was vor einer Reihe von Ungenauigkeiten, wie sie bei der Infizierung von Tieren mit lebenden Bakterien infolge von Virulenzschwankungen der Kultur und individuellen Schwankungen des Verhaltens der Tiere andererseits nicht zu vermeiden sind, besser schützte.

Die von mir bereits früher veröffentlichte Methode der Vaccinierung mit minimalen Dosen schien besonders geeignet, geringe Differenzen in der Bildungsintensität der Amboceptoren beim Versuchstier unter dem Einfluss gewisser Eingriffe, wie der Alkoholisierung schärfer hervortreten zu lassen. Es wurden daher sowohl die alkoholisierten wie die entsprechenden Kontrolltieren (ausschliesslich Kaninchen) mit Vaccindosen (Cholera) geimpft, die in einzelnen Versuchsreihen zwischen $^{1}/_{100}$—$^{1}/_{600}$ Oese schwankten. Der Alkohol wurde in 30-prozentiger Lösung mit der Schlundsonde in den Magen gegeben. Die Untersuchung erstreckte sich sowohl auf den Einfluss der einmaligen wie der chronischen Darreichung des Alkohols auf die Amboceptorenbildung.

Bei der ersten Reihe von Versuchen geschah die Vaccinierung auf der Höhe der Alkoholintoxikation, während bei der zweiten Kategorie die Impfung erst erfolgte, nachdem die Alkoholbehandlung einige Tage ausgesetzt war. In einem Versuch wurde ferner die Alkoholbehandlung zugleich mit der Vaccinierung begonnen und acht Tage lang fortgesetzt. Das Serum der Kaninchen wurde in allen Versuchen am achten Tage nach der Impfung auf seinen bakteriolytischen Titer mit einer hoch virulenten Cholera ($^{1}/_{10}$ Oese) am Meerschweinchen nach der bekannten Methode von R. Pfeiffer geprüft.

Aus meinen Versuchen ergab sich, dass die einmalige Darreichung von Alkohol vor der Vaccinierung die Intensität der Amboceptorenbildung gegenüber Cholera beim Kaninchen steigert, durchschnittlich um das 2.5-fache des Wertes bei Controllieren, während durch lang dauernde Darreichung von Alkohol die Intensität der Amboceptore

bildung gegenüber Cholera beim Kaninchen ganz bedeutend vermindert wird; sie ist in meinen Versuchen durchschnittlich 16-mal geringer als bei den Controllen.

Mit einer analogen Versuchsanordnung wurde der Einfluss einer gemischten Vaccinierung auf die Intensität der Amboceptorenbildung in Bezug auf Cholera beim Kaninchen untersucht.

Es zeigte sich, dass bei gemischter Vaccinierung die Intensität der Antikörperbildung für die eine daraufhin untersuchte Komponente (Cholera) ganz bedeutend herabgesetzt ist.

Ueber ein acut wirkendes Bakterientoxin [1].

Von Privatdocent Dr. R. KRAUS (Wien).

Schlusssätze.

1. Der Vibrio *naskin* produciert ein Toxin, welches ohne Incubationsstadium ähnlich wie Schlangengift wirkt.

2. Der Tod der Thiere (Kaninchen, Meerschweinchen, etc.) erfolgt nach intravenöser Injektion $^1/_2$-1 Ccm des Giftes innerhalb von 10 bis 30 Minuten.

3. Der Tod erfolgt wahrscheinlich in Folge einer schädigenden Einwirkung auf das Herz.

4. Das Toxin geht durch bestimmte Bakterienfilter durch, lässt sich mit Ammonsulfat aussalzen, ist thermolabil.

5. Neben diesem acut wirkenden Toxin produciert der Vibrio ein stark wirksames Hämolysin. Die tödtliche Wirkung des Giftes ist vom Hämolysin nicht abhängig.

6. Gegen dieses Toxin ist im normalen Serum mancher Thiere Antitoxin enthalten. Dieses Antitoxin neutralisirt jedoch das Toxin nur nach längerer Einwirkung auf dasselbe. Das Antitoxin ist sogar in relativ grossen Mengen im Serum vorhanden (0.05 Ccm).

7. Durch Immunisierung gewinnt man ein Antitoxin, welches zum Unterschiede vom normalen Antitoxin, das Gift sofort neutralisiert. Dieses Antitoxin vermag nicht nur *in vitro* das Gift zu neutralisieren, sondern wirkt auch curativ, idem es noch bei getrennter Injektion wirkt.

8. Durch äussere Einflüsse wird das Immunantitoxin abgeschwächt, nicht aber in dem Sinne, dass es im Werthe abnimmt, sondern dass sich seine Avidität zum Gifte ändert. Das Antitoxin is nicht mehr im Stande in denselben Mengen wie früher das Gift sofort zu zerstören, sondern es

[1] Erscheint ausführlich im *Centralblatt für Bakteriologie.*

braucht zur Neutralisation so wie das normale Antitoxin eine geraume Zeit.

9. Das normale Antitoxin unterscheidet sich demnach vom Immunantitoxin blos durch seine Avidität zum Gifte, nicht quantitativ.

10. Im Vibriogift könnte neben einem Gift für Kaninchen und Meerschweinchen ein specifisches für Mäuse nachgewiesen werden. Diesem Gifte entsprechend findet man im Immunserum ein Antitoxin.

Sérothérapie anticlaveleuse.

Par M. le Dr BORREL.

La clavelée ou variole ovine, *Schafpocke* en allemand, *ospa ovez* en russe, est une maladie du mouton dont l'aire d'extension est peu étendue, mais qui occasionne de grandes pertes dans les régions où elle sévit, sur tout le littoral méditerranéen, l'Espagne, le midi de la France, l'Italie, l'Algérie, le Maroc, les États balkaniques, la Hongrie, la Russie, surtout la Russie méridionale. La clavelée est peu connue en Allemagne, il y a eu de rares épizooties en Angleterre, elle est totalement inconnue en Amérique.

La variole ovine, comme son nom l'indique, ressemble beaucoup à la variole humaine, elle est caractérisée aussi par le développement de pustules sur tout le tégument externe.

Elle est éminemment contagieuse et épidémique : dans un troupeau atteint, toutes les bêtes sont rapidement contaminées et la mortalité peut atteindre 50 et 60 p. c. de l'effectif.

L'invasion du troupeau se fait par poussées successives à des intervalles presque réguliers, désignés par les bergers du midi de la France sous le nom de « lunées ». Ces périodes d'invasion sont réglées non pas par la lune, mais par l'évolution même de la maladie qui demande trois semaines environ depuis le moment où l'animal s'infecte jusqu'au moment où il devient surtout dangereux pour ses voisins, au moment de la desquamation des pustules.

La clavelée détermine dans les organes des lésions profondes et le virus claveleux se développe beaucoup mieux que le virus varioleux dans les tissus mésodermiques; il y a des pustules dans le poumon, le foie, l'estomac, les reins; les ganglions sont très hypertrophiés mais non virulents, le sang n'est que très accidentellement virulent et à de très fortes doses; d'après Bosc, on ne saurait en conclure que le microbe de la clavelée vit dans le sang.

Au microscope, on trouve dans toutes les lésions claveleuses, des cellules caractéristiques qui méritent le nom de *cellules claveleuses*, ce sont

de grandes cellules à noyau vacuolisé qui contiennent des inclusions décrites souvent comme parasites; de pareilles inclusions se retrouvent dans les cellules épithéliales des pustules cutanées : elles sont les homologues des corpuscules de Guarnieri de la vaccine; à notre avis, ces inclusions ne sont pas de nature parasitaire.

Le virus claveleux, encore inconnu, a une action de prédilection sur les épithéliums et les fait proliférer; dans le poumon on trouve de véritables tumeurs épithéliales. Ce caractère de prolifération épithéliale se retrouve dans d'autres affections cutanées et nous a paru suffisant pour réunir sous le nom générique d'épithélioses des maladies pustuleuses ou verruqueuses comme la vaccine, la variole, la clavelée, la fièvre aphteuse, la peste bovine, le molluscum contagiosum, les verrues et certains papillomes infectieux.

Les épithélioses, malgré la prolifération épithéliale qui les caractérise, doivent être distinguées des tumeurs épithéliales à métastases ou *ephithéliomas cancereux*.

Les épithélioses ont un autre point commun; elles sont dues au développement de virus particulièrement petits; les microbes de la fièvre aphteuse, de la peste bovine, du molluscum des oiseaux, de la clavelée traversent les filtres qui retiennent les microbes ordinaires.

J'ai étudié les conditions de la filtration du virus claveleux et montré que le microbe spécifique traversait des filtres qui retenaient les microbes ordinairement cultivables, servant de test à la filtration, mais j'ai montré aussi que certains microbes particulièrement ténus, vibrions des eaux, spirilles, micromonas pouvaient passer avec le virus et devenir visibles dans un milieu cultural approprié : j'ai insisté sur ce fait que le passage à travers les filtres qui retiennent les microbes ordinaires n'implique pas forcément l'idée d'un microbe invisible.

Par la filtration, on a pu obtenir un virus claveleux pur et pousser plus avant l'étude de la maladie.

J'ai surtout cherché, pour préparer un sérum actif, à obtenir de grandes quantités de virus; j'ai essayé l'inoculation pleurale, l'inoculation péritonéale, l'inoculation dans la mamelle : les meilleurs résultats ont été obtenus par l'inoculation sous-cutanée en large surface.

En inoculant de grandes quantités de liquide virulent pur sous la peau de la région abdominale d'une brebis, 500 à 600 centimètres cubes qui sont répartis en large nappe, on obtient une énorme pustule au bout de huit jours et on peut récolter de très grandes quantités de tissus œdématiés virulents. La peau est disséquée avec précaution et le tissu claveleux broyé est mis en suspension dans de l'eau physiologique. Une seule brebis peut fournir 4 et 5 litres d'un virus très actif. Chaque centi-

mètre cube d'un pareil virus peut encore être dilué au $^1/_{10,000}$ et donner sûrement une pustule par inoculation sous-cutanée.

Avec de pareilles quantités de virus, il a été possible de préparer pratiquement un sérum actif.

Un mouton guéri d'une clavelée grave, fournit un sérum dont les propriétés sont peu évidentes. Duclerc avait vu que 190 centimètres cubes inoculés préventivement empêchaient l'évolution de la maladie, mais ces résultats n'avaient pas été confirmés par Nocard.

Le mouton, après une clavelée grave ou après clavelisation, a une immunité solide et remarquablement longue.

Il peut, dès la deuxième inoculation, recevoir sans danger de mort de fortes quantités de virus, 40 à 50 centimètres cubes; presque toujours cependant, il se développe au point d'inoculation un œdème considérable, dense et qui se résorbe lentement; lorsque l'animal est rétabli, on peut encore augmenter la dose de virus et, de huit en huit jours, répéter les inoculations en forçant les doses.

Lorsque l'animal a reçu 2 litres de virus, il ne se développe même pas d'œdème au point d'inoculation : à ce moment le sérum est suffisamment actif.

L'animal est saigné et, s'il est d'assez forte taille, peut fournir facilement 2 litres de sang par mois. Une inoculation virulente de 300 à 400 centimètres cubes de virus peut être suivie à huit jours d'intervalle de deux saignées à 500 centimètres cubes de sang; les brebis peuvent recevoir deux inoculations virulentes par mois, et plus tard même une seule inoculation virulente peu suffire pour entretenir les animaux.

Depuis un an, j'ai 30 moutons qui sont à ce régime et se portent très bien; quelques-uns ont déjà fourni 12 litres de sérum, soit 20 litres de sang.

Le sérum peut être considéré comme suffisamment actif lorsque, inoculé à la dose de 20 centimètres cubes, vingt-quatre heures avant le virus, il empêche le développement de la pustule claveleuse.

Lorsqu'on inocule sous la peau d'un mouton, à la seringue, une goutte de sérosité claveleuse, on constate, après une période d'incubation de quatre jours en moyenne, une infiltration du tissu sous-cutané, bientôt marquée par une tache rouge-vineuse qui s'étale rapidement; la température s'élève en même temps et tout d'un coup à 40° et 41°; au huitième et neuvième jour, des pustules de généralisation apparaissent sur tout le corps, et la mort survient vers le quinzième ou seizième jour.

Une brebis qui a reçu préventivement 20 centimètres cubes de sérum ne montre aucun processus morbide; quelquefois, au poiut d'inoculation, il se forme un nodule dur et sec.

Avec des doses moindres de sérum (15 ou 10 centimètres cubes), le nodule d'inoculation se développe davantage, il se forme de toutes petites pustulettes ou de vraies pustules peu développée — avec 5 centimètres cubes et moins, la pustule se développe, mais les accidents graves de généralisation sont sûrement évités — la période d'incubation est plus longue.

En mélange avec le virus, le sérum a aussi une action très évidente, même à très faible dose.

Lorsqu'à la même quantité de virus, on ajoute des doses croissantes de sérum (1 goutte, 2 gouttes, 5 gouttes, 10 gouttes, 1 centimètre cube) et qu'on laisse en contact plus ou moins long, les pustules développées sont en raison inverse de la dose de sérum ajouté. L'expérience peut être faite sur un même animal et fournir une mesure de l'activité des divers sérums à mesurer.

Une pustule témoin doit être faite sur le même animal avec la même dose de virus diluée simplement dans l'eau.

La pustule témoin se développe la première, avec la période d'incubation la plus courte, puis successivement les autres pustules: il arrive même, si la dose de sérum ajoutée est un peu forte, que la pustule ne se développe pas du tout, la période d'incubation étant très longue, l'immunité de l'animal est établie déjà; on sait, en effet, et c'est là un fait intéressant bien établi par Pourquier, que lorsqu'on inocule à un même animal tous les jours la même dose de virus claveleux, on obtient une pustule à la première inoculation, à la deuxième, à la troisième, mais déjà la quatrième ou cinquième inoculation reste sans succès; l'immunité des tissus est déjà établie.

A la suite de ces constatations expérimentales faites au laboratoire, j'ai été conduit tout naturellement à expérimenter le sérum anticlaveleux, dans les conditions de la pratique, sur des troupeaux malades.

La première expérience fut faite à Caudry, avec le concours de M. Eloise.

Troupeau de 50 moutons : *huit morts*, *dix-sept* indemnes, *dix-sept* malades, *cinq* guéris.

Inoculation de 40 centimètres cubes de sérum.

Résultat : 1 brebis morte le lendemain; le restant du troupeau guéri.

La deuxième expérience fut faite à Honnecourt, avec le concours de M. Stowb.

Troupeau de 154 bêtes : *trente-six* morts, *vingt* malades en pustulation, *soixante-deux* saines ou en incubation, *trente-six* déjà guéris.

Inoculation de 20 centimètres cubes de sérum à toutes les bêtes; mortalité : 0.

La troisième expérience fut faite à Anzat-le-Luguet par un temps de neige, à 1,100 mètres d'altitude, avec le concours de M. Pitiot, vétérinaire départemental, et de M. Martel, inspecteur sanitaire.

Les résultats de cette expérience ont été publiés en détail, par M. Martel, dans la *Revue vétérinaire*.

A Reyrolles, le sérum fut inoculé à la dose de 20 et 10 centimètres cubes sur les troupeaux malades et sur les troupeaux encore sains; la mortalité globale pour le village fut de 5 p. c. (mortalité fournie par les bêtes déjà gravement malades au moment de l'inoculation).

Les conditions étaient particulièrement mauvaises puisqu'on était en hiver, par un temps de neige à 1,100 mètres d'altitude.

La mortalité dans les villages voisins, au même moment, a été de 40 et 30 p. c.

222 morts sur 487 à Saint-Germain-Lembron.

178 sur 307 animaux à Plauzat.

23 morts sur 37 à Dauzat.

A Moriat, un nouveau foyer claveleux fut traité; le village avait 583 moutons.

La dose de sérum inoculée fut de 5 centimètres cubes.

Il y avait 92 malades au moment de l'inoculation, 30 brebis étaient déjà mortes.

En bloc, la mortalité fut réduite à 8.8 p. c.; elle aurait certainement été de 40 p. c. sans l'intervention du sérum.

Des essais de traitement sérothérapique ont été faits à Arles avec le concours de MM. Arnaud et Brun, vétérinaires.

Chez M. Roudier, au mas de Juge en Camargue, troupeau de 300 brebis, 200 agneaux; 4 bêtes malades au moment de l'intervention, 1 agneau mort.

Inoculation de 5 centimètres cubes de sérum à tous les animaux le 13 juillet; la maladie a été complètement arrêtée, le troupeau est parti en montagne quinze jours après.

Chez M. Rigaud, troupeau de 800 brebis; 400 bêtes mises de côté malades, 400 bêtes encore indemnes, inoculation de 10 centimètres cubes de sérum aux brebis indemnes; nouveau cas de clavelée = 0.

Chez M. Cornille, 50 agneaux jeunes de 1 à 15 jours tétant des mères claveleuses et clavelisées, reçoivent 10 centimètres cubes de sérum; tous les agneaux restent indemnes; ils sont vendus après un mois à la boucherie.

Chez M. Duvière, troupeau de 200 brebis; 50 brebis pleines, 90 agneaux de 1 à 15 jours : 3 bêtes malades, 2 mortes avant l'inoculation.

Au moment de l'inoculation, 45 bêtes étaient malades; les brebis

[illegible] avaient [illegible].

[illegible] en incubation de maladie [illegible] inoculation négative [illegible] les animaux sont restés en contact avec les brebis malades [illegible] clavelée.

Chez M. Rigaud, [illegible] troupeau claveleux de 170 brebis. 20 avaient eu la clavelée jadis; [illegible] malades étaient guéries; 70 étaient aux différents moments de l'infection; 20 paraissaient saines; inoculation de 10 centimètres cubes de sérum à toutes les brebis; mortalité: 4 brebis dans les cinq jours qui suivirent l'inoculation.

Des troupeaux voisins, dans les mêmes conditions et au même moment, ont fourni des mortalités de 30 et 40 p. c.

De toutes ces expériences faites en hiver, en été, sur des races plus ou moins sensibles, il ressort avec la plus grande évidence que le sérum anticlaveleux peut rendre de très grands services, employé dans des troupeaux déjà contaminés; la mortalité est toujours réduite dans des proportions considérables.

Dans un troupeau claveleux, les animaux peuvent être divisés en trois groupes :

1° Les animaux déjà malades, avec éruption;

2° Les animaux en incubation de maladie;

3° Les animaux encore indemnes.

Le sérum sera utile aux animaux à toutes les périodes de la maladie et il sera bon d'en donner à tous les animaux, sauf ceux qui sont notoirement guéris.

Les animaux indemnes au moment de l'inoculation ne prendront pas la maladie ou auront une clavelée insignifiante; les animaux en incubation de maladie auront une clavelée moins grave.

Les animaux inoculés au début de l'éruption retireront grand bénéfice du sérum, la mortalité sera abaissée et la convalescence des animaux considérablement diminuée.

Les animaux à museau enflé, bouffi, rouge, ceux à éruption confluente et très avancée seront surtout difficiles à guérir, et le pronostic restera grave; il faudra doubler ou tripler les doses. Inutile de donner du sérum aux brebis en voie de guérison, à pustules petites, sèches, à croûte noire.

L'action du sérum sera rendue évidente par la comparaison des mortalités avant et après le sérum, sur les animaux déjà malades et sur les animaux encore indemnes.

Le bénéfice sera d'autant plus grand que la quantité de sérum inoculé sera plus considérable.

Suivant l'état du troupeau, le plus ou moins grand nombre de cas constatés on donnera plus ou moins de sérum.

10 centimètres cubes dans le cas d'un troupeau très infecté, parce qu'il peut y avoir beaucoup d'animaux en incubation de maladie. 5 centimètres cubes, si la maladie est au début; mais toujours les malades recevront au moins 10 centimètres cubes.

A titre préventif dans un troupeau non encore claveleux, mais très exposé, 5 centimètres cubes suffiront.

Combien dure cette immunité par le sérum, c'est là une question qui n'est pas encore résolue et qui mérite d'être étudiée.

Une brebis, inoculée avec du claveau quarante jours après l'inoculation de 20 centimètres cubes de sérum spécifique, a présenté au point d'inoculation un nodule dur et sec, tandis qu'une brebis témoin a eu une grosse pustule et des accidents de généralisation.

Dans la pratique, l'expérience a montré jusqu'ici qu'une seule inoculation suffisait pour éteindre un foyer claveleux; l'immunité passive obtenue par l'inoculation du sérum paraît durer assez longtemps pour qu'il n'y ait pas à craindre de retour offensif de la maladie.

L'observation des troupeaux inoculés préventivement avec le sérum dira d'ici quelque temps quelle est la limite de cette immunité et quelle forme grave ou légère de la maladie contractent les brebis jadis passées au sérum.

SÉROCLAVELISATION.

Je n'ai pas osé compter sur une immunité trop longue dans les pays où la clavelée est endémique, où les chances de réinfection du troupeau sont nombreuses, où la vie économique de l'animal est longue de sept et huit ans, dans les pays d'élevage où les moutons sont entassés et où la clavelée est régulièrement importée tous les ans dans chaque bergerie par des arrivages de moutons algériens claveleux.

Il en est ainsi en France dans le département des Bouches-du-Rhône, dans la Camargue et la Crau.

Dans un territoire qui n'a pas plus de 40 kilomètres de côté autour d'Arles, se trouvent environ 300,000 moutons; l'élevage du mouton se fait en grand dans la commune d'Arles; la clavelée existe là de temps immémorial et tous les trois ou quatre ans des poussées épidémiques graves sont à craindre.

Tous les ans, tous les deux ans, chaque propriétaire de troupeau a affaire à la clavelée. Celle-ci est d'ailleurs régulièrement entretenue par les arrivages de moutons algériens qui viennent passer l'été en Crau ou en Camargue et remplacer, dans les bergeries, les moutons indigènes

partis en transhumance dans les Alpes, à la recherche d'un climat moins torride et d'une nourriture qui leur suffise.

Au mois d'octobre, les Algériens sont livrés à la consommation et les moutons indigènes, les brebis de reproduction viennent réoccuper les bergeries délaissées; elles y trouvent souvent le germe récent de la clavelée algérienne.

Dans de pareilles conditions, il est difficile de penser que le sérum seul puisse suffire; il a fallu songer à employer une méthode d'immunisation qui puisse créer un état réfractaire de longue durée : cinq, six, huit ans; s'il fallait redonner du sérum à plusieurs reprises à la même brebis, le traitement finirait par être trop onéreux.

Depuis longtemps les bergers aux prises avec la clavelée emploient des méthodes de clavelisation qui réussissent dans certains cas, mais donnent souvent de graves mécomptes; ils vaccinent eux-mêmes à la pointe du couteau ou avec des sétons souillés de virus claveleux prélevé sur une brebis choisie dans le troupeau malade; généralement ils ne se résolvent à cette opération que lorsqu'ils sont débordés, lorsque la maladie a envahi déjà la moitié du troupeau, pour en finir en une fois; quelles que soient les pertes, une clavelisation même mauvaise est toujours moins grave que la maladie elle-même lorsque celle-ci ne peut plus être enrayée.

Depuis longtemps les éleveurs réclament un procédé de vaccination qui leur permette, dès que la maladie est constatée dans le troupeau, de vacciner le troupeau entier sans avoir à courir les risques considérables d'une clavelisation un peu aveugle.

On a cherché des méthodes meilleures, on a employé des virus soi-disant atténués, mais les conditions de cette atténuation doivent avoir été mal étudiées, elles ne sont pas suffisamment définies pour en faire la base d'une méthode générale de vaccination.

Rien n'est moins démontré que cette atténuation, et il est bien certain qu'il n'existe pas, comme pour le virus charbonneux ou le virus de la rage de méthode fixe et constante, d'atténuation ou d'affaiblissement; il n'existe pas de race de virus claveleux atténué, et le virus frais sur des pustules flétries, ou vieilli en ampoule ou affaibli sous une influence quelconque : oxygène, chaleur, glycérine, lumière, antiseptiques peut être ou *disparu* ou *trop virulent*.

Un virus trop faible est aussi dangereux qu'un virus trop fort; tous les animaux qui n'ont pas eu de pustules au point d'inoculation sont exposés à la contagion et d'autant mieux que le clavelisateur lui-même aura créé de nombreux foyers de contagion par les animaux qui auront eu des pustules.

Avec les méthodes de clavelisation par le claveau seul, il est souvent difficile de tomber juste ; si le claveau employé est trop affaibli ou si on en inocule trop peu, il y aura mauvaise clavelisation par manque ; si le claveau employé est récent et virulent ou si on en inocule trop, il pourra y avoir des accidents de généralisation. Avec l'emploi du sérum, j'ai cherché à établir une méthode plus précise et je crois meilleure.

Dans le procédé de clavelisation que je vais maintenant exposer, j'ai porté mon attention sur trois points principaux :

1° Avoir un claveau homogène, aussi pur que possible et déterminer d'une façon précise les conditions de conservation de ce claveau ;

2° Déterminer la quantité minimale de sérum nécessaire pour faire une clavelisation à l'abri d'accidents possibles de généralisation ;

3° Déterminer le lieu d'inoculation le plus favorable pour le développement de la pustule.

Le problème est complexe : une bonne méthode de clavelisation doit répondre à bien des désidérata, et n'est pas chose facile lorsqu'elle doit être d'un emploi très général, à la demande d'expédition, au nord et au midi, en été et en hiver, et lorsqu'elle doit rester bonne dans les conditions de la grosse pratique.

1° *Récolte du claveau et conservation du claveau.*

J'ai déjà indiqué dans la note précédente le procédé d'obtention du claveau par broyage des tissus d'une pustule unique, mis en suspension dans de l'eau physiologique.

Le claveau destiné à être conservé pour clavelisation est une dilution dans l'eau physiologique du tissu claveleux récolté au huitième jour sur une brebis ; une seule pustule sert à faire deux litres de claveau. Un centimètre cube de cette dilution, dilué encore dans un litre d'eau donne 100 p. c. de pustules sur les moutons de la région parisienne.

Une brebis pourrait donc servir à la clavelisation de 2 millions de moutons ; c'est-à-dire que le prix de revient du claveau est insignifiant (dans la pratique, la dilution est faite au $^1/_{00}$).

Le claveau est enfermé en ampoules, en tubes clos et gardé à la glacière à —10° jusqu'au moment de l'expédition ; il peut, d'après mes expériences, être utilisé encore après deux mois. La provision de claveau dans un centre de vaccination sera donc à renouveler six fois par an au plus et six brebis fourniront par an assez de claveau pour suffire à toutes les demandes.

Si les manipulations sont bien faites, le claveau peut être considéré comme à peu près pur ; il doit être vérifié par ensemencement aérobie et

anaérobie avant la mise en circulation, pour constater l'absence de microbes nuisibles.

Dans la glacière, le claveau reste en l'état congelé; aucun germe ne se développe.

Pour éviter le développement des microbes au moment de l'expédition, le claveau sera additionné de 33 p. c. de glycérine, enfermé en ampoule et expédié; le claveau sera utilisé aussitôt que possible après la réception du colis. Le séjour dans la glycérine, huit jours et dix jours, n'affaiblit pas notablement le virus; après quinze jours, l'affaiblissement est notable; après un mois, il est presque complètement détruit et donne de rares pustules à la dose de $^1/_{00}$ de centimètre cube, inoculé à la seringue par inoculation intradermiqne.

Il est important, surtout en été, de faire les expéditions dans des tubes refroidis; jusqu'à 20°, il n'y a pas grand inconvénient; au-dessus de 30° à 37°, la virulence est rapidement perdue : en quarante-huit heures, trois jours.

Les ampoules de claveau doivent être rigoureusement conservées à l'abri de la lumière et dans un endroit frais, dans de l'eau ou de la glace, si possible.

EXPÉRIENCES DE SÉRO-CLAVELISATION.

Mon intention, au début des expériences qui vont être rapportées et que j'ai poursuivies de huit en huit jours à Arles avec le concours de MM. Arnaud, Brun et Gombert, était d'utiliser, pour la pratique de la clavelisation, un mélange défini de virus et sérum en proportions telles que les pustules obtenues soient de petites dimensions, rapidement guéries, pour éviter les chances de souillure, et sans danger aucun de généralisation.

Ce résultat idéal peut être facilement obtenu au laboratoire sur quelques individus, mais, dans les conditions de la grosse pratiqne, il est arrivé que des mélanges parfaitement homogènes de virus et sérum, inoculés à la seringue, donnaient les résultats les plus variables sur les animaux d'un même troupeau.

Un certain nombre avaient de grosses pustules, d'autres des pustules moyennes, d'autres de très petites pustules et pas de pustules du tout.

Pour obtenir à coup sûr 100 p. c. de pustules sur les animaux inoculés, il a fallu progressivement augmenter la proportion de virus dans le le mélange avec le sérum à un tel point que l'inoculation du mélange n'étaient pas sans danger pour un certain nombre d'animaux, et la plupart des pustules développées étaient grosses, longues à guérir.

Les mélanges virus-sérum qui donnaient 100 p. c. de pustules sur les

brebis adultes donnaient 20 ou 30 p. c. sur les agneaux inoculés en même temps.

La première expérience d'orientation fut faite au mas de Pillet, chez MM. Peyre frères, qui mirent gracieusement à notre disposition trente brebis et trente agneaux.

On inocula parallèlement des dilutions égales de virus dans l'eau et dans le sérum.

Dilution dans l'eau.		*Dilution dans le sérum.*	
1 brebis	au $^1/_{20}$	1 brebis	au $^1/_{20}$
2 brebis	au $^1/_{00}$	2 brebis	au $^1/_{00}$
6 brebis + 6 agneaux . .	au $^1/_{500}$	6 brebis + 6 agneaux . .	au $^1/_{500}$
6 brebis + 9 agneaux . .	au $^1/_{000}$	6 brebis + 9 agneaux . .	au $^1/_{000}$

Avec la dilution dans l'eau, tous les animaux eurent des pustules sauf deux agneaux inoculés avec $^1/_{000}$; il y eut 50 p. c. de généralisations plus ou moins graves ; deux brebis moururent.

Avec la dilution dans le sérum, aucun animal n'eut de pustules avec la dilution au $^1/_{000}$; 3 brebis sur 6, 1 agneau sur 6 montrèrent des pustules avec la dilution au $^1/_{500}$; les autres brebis au $^1/_{00}$ et au $^1/_{20}$ eurent des pustules mais sans généralisation.

Cette expérience montra dès l'abord, que le sérum en mélange avait une action évidente d'atténuation sur le virus et aussi tout le danger de l'inoculation de claveau dilué dans l'eau physiologique, même au $^1/_{000}$, puisque une des brebis qui mourut avait été inoculée avec cette dose.

L'inoculation de virus claveleux dans le tissu cellulaire sous-cutané a toujours été considérée comme très dangereuse et je confirme ce fait.

Après cette expérience d'orientation, 200 brebis et 200 agneaux furent inoculés avec une dilution de virus au $^1/_{500}$ dans le sérum sur les parois thoraciques en arrière de l'épaule.

Huit jours après, le troupeau fut examiné en détail ; le résultat fut le suivant :

45 p. c. de pustules chez les brebis ;

5 p. c. de pustules chez les agneaux.

L'inoculation étant faite pourtant avec la même dilution, la même seringue et alternativement agneaux, brebis, brebis, agneaux, etc., la dose inoculée était insuffisante ; on fit une nouvelle inoculation au $^1/_{200}$ dans le sérum.

Résultat huit jours après : 60 p. c. de pustules sur les brebis ; 7 p. c. sur les agneaux.

La dose était encore insuffisante, le sérum avait trop atténué le virus.

La résistance des agneaux était surtout remarquable et ce résultat s'est toujours confirmé par la suite; nouvelle inoculation au $^1/_{00}$ dans le sérum sur les animaux qui n'avaient pas eu de pustules.

Résultat huit jours après : 100 p. c. sur les brebis; 60 p. c. sur les agneaux.

Tous les animaux avaient reçu 5 centimètres cubes de sérum en même temps que la troisième inoculation virulente, en un autre point du corps pour éviter les contaminations.

Deuxième expérience.

En Camargue, au Manusclat, le troupeau de M. Bertrand était atteint par la clavelée; 16 malades avaient été triés et enlevés du troupeau, 4 morts; le troupeau se composait de 600 brebis et de 400 agneaux; l'inoculation virulente fut faite à l'extrémité de la queue longue; 200 brebis seulement avaient la queue coupée et furent inoculés sur les parois thoraciques.

Les agneaux furent inoculés avec un virus de huit jours dilué au $^1/_{00}$ dans le sérum, inoculation de $^1/_0$ centimètre cube; 200 agneaux reçurent en même temps 2.5 centimètres cubes de sérum; les brebis furent inoculées avec un virus de un mois dilué au $^1/_{00}$ dans le sérum, inoculation de $^1/_0$ centimètre cube.

Résultat huit jours après : 100 p. c. de pustules sur les brebis; 14 généralisations sérieuses; 4 morts au quinzième jour.

100 p. c. de pustules sur les agneaux; 5 p. c. de généralisations peu graves; pas de mortalité.

Les 200 agneaux qui avaient eu en plus 2.5 centimètres cubes de sérum en un point différent du corps, ne montrèrent aucune généralisation; les pustules étaient plus petites et furent plus rapidement guéries.

Les brebis inoculées au flanc eurent des pustules grosses et longues à guérir (trente-cinq jours).

La même semaine, avec les mêmes virus, furent inoculés au mas de Paillau chez M. Laffond : 650 brebis et 300 agneaux au flanc.

1° 150 brebis furent inoculées avec du virus de deux mois au $^1/_{00}$ dans le sérum;

2° 100 brebis avec du virus de huit jours au $^1/_{00}$ dans le même sérum;

3° 300 agneaux avec du virus de huit jours au $^1/_{00}$ dans le sérum;

4° 400 brebis avec du virus de trois semaines au $^1/_{00}$ dans le sérum.

1° Le virus de deux mois donna 60 p. c. de pustules développées du sixième au huitième jour;

2° et 3° Le virus de huit jours, inoculé à 100 brebis et à 300 agneaux,

donna des pustules qui commencèrent à paraître dès le troisième jour et nécessitèrent l'inoculation de 5 centimètres cubes de sérum au troisième jour pour éviter les accidents probables. Au sixième jour après l'inoculation du sérum, les pustules étaient déjà flétries et en voie de guérison; grâce au sérum, il n'y eut aucun accident de généralisation : 100 p. c. de pustules;

4° Le virus de trois semaines donna, chez les 400 brebis, 100 p. c. de pustules et quelques très légères généralisations; pas de malades.

A partir de ce moment, la conviction fut faite chez moi qu'il était nécessaire, pour éviter avec certitude des accidents possibles de clavelisation, de donner, en même temps que le mélange virus-sérum au $^1/_{00}$ ($^1/_{10}$ centimètre cube d'un mélange : virus 1 centimètre cube, sérum 9 centimètres cubes), une certaine quantité de sérum spécifique, et depuis, j'ai toujours opéré de la façon suivante : inoculation du virus dilué dans le sérum au $^1/_{00}$, et inoculation de 5 centimètres cubes de sérum en un autre point du corps. J'ai inoculé dans le courant des mois de juin, juillet et août, 8,000 animaux environ, et n'ai pas eu un seul accident de généralisation claveleuse. Il est inutile que je rapporte ici tout le détail des troupeaux inoculés.

L'inoculation du sérum peut être faite en un point quelconque du corps, de préférence à l'aisselle ou à l'aîne, dans les régions à peau fine.

L'inoculation du virus sera faite si possible à l'extrême bout de la queue, à la dose de $^1/_{10}$ de centimètre cube du mélange préparé au moment de l'opération :

1 centimètre cube claveau expédié en ampoule;

9 centimètres cubes sérum spécifique.

Le mélange est fait dans un tube à bout recourbé, comme ceux du vaccin charbonneux.

On se sert d'une seringue stérilisable à aiguille courte et solide.

Si la queue chez la brebis a été coupée, il est préférable de faire l'inoculation sur les parois costales au niveau des dernières côtes en arrière de l'épaule, à la limite de la peau glabre et de la laine.

L'inoculation doit être très superficielle pour éviter de trop grosses pustules.

Dans la pratique, il m'a paru difficile de faire des inoculations à l'oreille avec la seringue, l'opération est un peu trop longue, l'animal remue à toute piqûre et doit être piqué plusieurs fois; l'inoculation à la cuisse donne des pustules grosses, elle ne présente pas d'avantage notable sur le pustule au flanc.

En résumé, avec le sérum anticlaveleux on peut, à mon avis, traiter un troupeau malade et arrêter rapidement l'épidémie; on se contentera

de l'inoculation de sérum seul dans les pays où la clavelée est une maladie accidentelle; on clavelisera avec l'inoculation supplémentaire de 5 centimètres cubes de sérum dans les pays très rares où la clavelée sévit d'une façon continue et où tous les ans le propriétaire a affaire à la maladie.

L'hospitalisation des maladies épidémiques à l'hôpital Pasteur.

Par M. le Dr Louis MARTIN.

Permettez-moi, Messieurs, de vous rappeler comment, au Congrès de Budapest, mon maître, le Dr Roux [1], appréciait l'hospitalisation de la diphtérie à Paris :

« L'organisation matérielle ne correspond en rien à ce qu'exige l'hygiène la plus élémentaire. A l'hôpital des enfants, il y a une salle de garçons et une salle de filles, avec un cabinet d'isolement à une des extrémités. On est obligé de garder les rougeoleux, les scarlatineux dans les salles communes. La broncho-pneumonie, si redoutable pour les opérés, y règne presque en permanence, malgré les efforts des chefs, des internes et du personnel. Le directeur de l'hôpital apporte la meilleure volonté à faire opérer la désinfection, mais il suffit de l'entrée d'un enfant contaminé pour tout souiller à nouveau. C'est surtout en hiver, quand le pavillon est rempli, que les fenêtres restent closes, que la broncho-pneumonie devient terrible. Il faut, de toute nécessité, isoler non seulement les diphtéries accompagnées de rougeole et de scarlatine, mais les angines et les croups à association. D'ailleurs, un pavillon de diphtérie bien construit ne devrait réunir dans les salles communes que les enfants convalescents ayant déjà séjourné plus de quinze jours à l'hôpital. »

Après avoir signalé les inconvénients, en quelques lignes M. Roux indiqua le remède :

« Tout entrant est suspect et doit être isolé dans des sortes de boxes, clos, faciles à désinfecter, et disposés de telle sorte que le personnel ne puisse transporter les infections de malade à malade. »

C'est ce programme que l'Assistance publique de Paris a réalisé pour ses nouveaux pavillons d'enfants malades.

C'est ce programme qui nous a guidé pour la construction et pour le fonctionnement de l'hôpital Pasteur.

En 1900, un grand nombre d'entre vous ont pu visiter l'hôpital Pas-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 661.

teur; du reste, vous pourrez trouver sa description dans le *Bulletin médical* (1) et dans la *Revue d'hygiène* (2).

J'ai pensé répondre au désir des visiteurs de 1900 en leur indiquant aujourd'hui les résultats obtenus.

Du 1er octobre 1900 au 19 avril 1903, dans un seul pavillon, nous avons soigné 2,000 malades, le tableau suivant va vous montrer combien diverses ont été les maladies et quelle est la statistique brute pour chacune de ces infections.

Malades traités à l'hôpital Pasteur du 1er octobre 1900 au 19 avril 1903.

MALADIES.	Entrées.	Décès.	Décès pour cent.
Variole	524	96	18.32
Diphtéries	443	50	11.28
Rougeoles	126	2	1.58
Scarlatines	92	2	2.17
Érysipèles	163	11	6.75
Mères d'enfants malades ou enfants de mères malades.	192	0	»
Angines non diphtériques	166	3	1.80
Amygdalites phlegmoneuses	20	0	»
Rages déclarées	7	7	»
Traitements préventifs { antirabique	26	0	»
Traitements préventifs { antidiphtérique. . . .	7	0	»
Varicelles	55	1	1.82
Divers	179	17	9.49
Totaux. . .	2,000	189	9.45

Je ne veux pas retenir trop longtemps l'attention du Congrès en détaillant les précautions que nous avons dû prendre pour éviter toute contagion.

Le fonctionnement de l'hôpital Pasteur a été décrit en détail dans la *Revue d'hygiène* de mars 1903.

Je désire toutefois attirer votre attention sur quelques chiffres du tableau.

(1) *Bulletin médical*, 1900.

(2) *Revue d'hygiène*, 1900.

L'épidémie de variole de 1900-1901 a particulièrement sévi à Paris; nombreux ont été les cas hémorragiques et nous avons eu plusieurs alcooliques. La variole est exceptionnellement grave chez les alcooliques; presque tous ont succombé. Nous avons eu une mortalité de 18 p. c. alors que pour la même épidémie, à Aubervilliers, la mortalité atteignait le chiffre de 24 p. c. Ce gain d'un quart dans la mortalité est dû à l'absence des infections secondaires, notre variole a évolué presque toujours sans complication.

Pour les diphtéries, la statistique est bonne; malgré l'épidémie de 1901-1902, nous pouvons vous présenter une mortalité globale de 11.28 p. c. sur 443 malades.

Depuis la diminution de l'épidémie, notre statistique s'est améliorée à tel point que sur les 200 derniers malades traités, nous comptons 14 décès seulement.

Mais à mon avis, la rougeole nous montre d'une façon plus évidente encore combien le système des box l'emporte sur tout autre moyen d'hospitalisation. Sur 126 malades, nous comptons deux décès, et encore ces malades, entrés pour de la rougeole, sont morts, l'un de tuberculose pulmonaire généralisée, à forme emphysémateuse, l'autre avait un mal de Pott. Ce qui nous donne une mortalité de 1.80 p. c.

Je ne pense pas qu'il soit possible de faire beaucoup mieux dans les familles et c'est pour nous une grande satisfaction de penser à tous ces petits rougeoleux qui, chez nous, dans leur box, ont évité les suppurations, la broncho-pneumonie et, en un mot, toutes les infections secondaires qui les tuent dans les salles communes.

Pour 92 scarlatines, notre mortalité est de 2.17 p. c. On peut redire pour la scarlatine ce que nous venons d'affirmer pour la rougeole; toute scarlatine isolée se complique rarement. Les néphrites ont été exceptionnelles, les rhumatismes un peu plus fréquents, nous avons eu un commencement de péricardite qui a guéri rapidement et c'est à peu près tout; des deux malades qui ont succombé, l'une est morte trois heures après son arrivée, l'autre a succombé à une néphrite aiguë du début de la scarlatine; elle est restée cinq jours sans uriner, avec tous les accidents qui accompagnent cette complication.

Notre mortalité pour l'érysipèle est assez élevée. Plusieurs alcooliques ont succombé, ainsi que quelques enfants nouveau-nés; dans ce chiffre de 165 malades nous comprenons des érysipèles de la face, des érysipèles du cordon et aussi quelques érysipèles chirurgicaux.

Je n'insisterai pas sur les chiffres des autres maladies; vous les trouverez au tableau ci-avant; ils ne nous apportent aucune donnée nouvelle.

Il y a eu quelques cas de contagion et vous en trouverez les détails dans la *Revue d'hygiène* de mars 1903; depuis, nous n'avons pas eu de nouveaux accidents. Il y a donc eu, au total, quatre varioles et deux érysipèles; soit une proportion de 3 p. m.

Je viens de vous donner des résultats qui, je le crois, démontrent la supériorité de notre hospitalisation, mais avant d'émettre un vœu pour en demander l'application plus générale, je pense qu'il serait utile de mettre à l'ordre du jour d'un prochain congrès une étude sur l'hospitalisation des maladies épidémiques dans les différents pays.

Cette question est, en France, importante pour les villes qui devront consentir de grands sacrifices pour obéir aux nouvelles prescriptions de la loi d'hygiène.

Cette question est importante aussi au point de vue de l'enseignement, car, si au lieu d'avoir dans chaque hôpital un pavillon réservé aux maladies épidémiques, fait sur le modèle du pavillon Pasteur, on continue à envoyer à un hôpital central toutes les maladies épidémiques, l'instruction des jeunes générations en souffrira.

Dans ces nouveaux pavillons, on pourra, en outre, apprendre aux jeunes médecins comment on doit appliquer toutes les règles de l'hygiène, et j'espère qu'ainsi ils comprendront mieux toute l'importance de cette nouvelle science que les doctrines du grand Pasteur ont si puissamment fécondée.

Traitement de la diphtérie à l'hôpital Pasteur.

Par le Dr Louis MARTIN.

Depuis l'ouverture de l'hôpital Pasteur jusqu'au 19 avril 1903, 443 malades atteints de diphtérie ont été traités par le sérum antidiphtérique; cinquante sont morts; nous avons donc une mortalité absolue de 11.28 p. c. et une mortalité réduite de 8 p. c.

J'ai réuni dans un tableau (*voir* page suivante) l'ensemble de ces malades et je les ai divisés en deux groupes : les enfants, pour que notre statistique soit comparable à celle des autres hôpitaux, et les adultes.

Dans ce tableau, nous voyons que, pour 335 enfants traités, la mortalité absolue a été de 13.73 p. c. et la mortalité réduite de 9.68 p. c.

Il y a eu cinquante-huit interventions, soit une moyenne de 17 p. c.; avant la sérothérapie, la moyenne des interventions était de 36 p. c.; l'opération a donc été épargnée à un grand nombre d'enfants.

Nous avons surtout des tubages, car d'une façon systématique, nous essayons toujours le tubage avant de pratiquer la trachéotomie.

Traitement de la diphtérie à l'hôpital Pasteur (1900-1903).

ANNÉES.	ENFANTS DE 1 M 18 A 15 ANS INCLUSIVEMENT.																	ADULTES.					DÉCÈS		
				MORTS		CROUPS OPÉRÉS.			GUÉRIS.			MORTS								MORTS					
												moins de 24 heures.			plus de 24 heures.										
	Nombre.	Angines et croups non opérés.	Guéris.	moins de 24 heures.	plus de 24 heures.	Tubage.	Tubage et trachéotomie.	Trachéotomie.	Tubage.	Tubage et trachéotomie.	Trachéotomie.	Tubage.	Tubage et trachéot.	Trachéot.	Tubage.	Tubage et trachéot.	Trachéot.	Nombre.	Guéris.	moins de 24 heures.	plus de 24 heures.	Total.	moins de 24 heures.	plus de 24 heures.	Guéris.
1900. . .	2	2	2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	1	1	"	"	3	"	"	3
1901. . .	52	43	38	1	4	7	2	-	2	"	"	2	1	"	3	1	-	25	23	"	2	77	4	10	63
1902. . .	191	154	137	3	14	31	5	1	24	1	-	4	2	-	3	2	1	60	59	1	-	251	10	20	221
1903. . .	90	78	76	-	2	11	1	-	9	"	"	2	"	"	"	1	"	22	21	-	1	112	2	4	106
Totaux. .	335	277	253	4	20	49	8	1	35	1	-	8	3	-	6	4	1	108	104	1	3	443	16	34	393

Soit au total 443 malades avec une mortalité absolue de 11.28 p. c. et après déduction des morts en moins de vingt-quatre heures après leur entrée, une mortalité réduite de 8 p. c.

La mortalité des croups opérés a atteint 37.9 p. c. et est de 27.2 comme mortalité réduite.

Pour les angines, la mortalité absolue est de 8.62 p. c. et la mortalité réduite de 5.86 p. c.

Si nous étudions séparément chaque année, nous voyons que, pendant les années 1901 et 1902, la diphtérie a été particulièrement grave.

En 1901, la mortalité absolue pour les enfants a été de 23 p. c. et elle se réduit à 16.6 p. c. si on défalque les morts en vingt-quatre heures.

En 1902, la mortalité absolue tombe à 15.18, la mortalité réduite à 10.90.

En 1903, la mortalité absolue n'est plus que de 5.55 et la mortalité réduite de 3.40.

* * *

Si nous étudions séparément les angines et les croups non opérés, cette différence entre 1901-1902 et 1903 s'accentue. Nous trouvons :

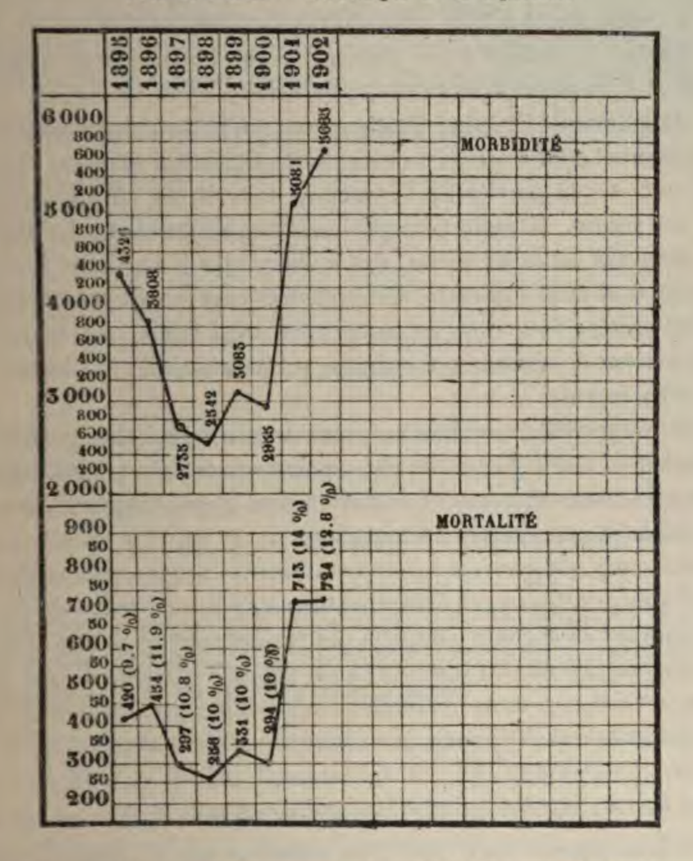
En 1901. . . . . mortalité absolue, 11.62; réduite, 9.52
En 1902. . . . . — — 11.03; — 9.27
En 1903. . . . . — — " — 2.56

Totalisons tous nos cas de diphtérie, enfants et adultes, et nous trouvons :

Pour 1901. . . . . . une mortalité absolue de 18 p. c.
Pour 1902. . . . . . — — 12 —
Pour 1903. . . . . . — — 5.3 —

Pour trouver l'explication de ces différences, je tiens à vous présenter la statistique générale de Paris, telle qu'on peut la relever dans le *Bulletin municipal de statistique.*

Ville de Paris. — Statistique de la diphtérie.



Nous voyons dans ce tableau que, depuis le Congrès de Budapest, il y a eu à Paris trois périodes pour l'épidémicité de la diphtérie; l'épidémie de diphtérie a diminué pendant les années 1895 et 1896, puis il y a eu une période de stade pour les années 1897, 1898, 1899 et 1900, enfin une véritable épidémie pendant les années 1901 et 1902.

La mortalité annuelle moyenne des années 1890 à 1894, qui avait été de 1,432 décès, a été successivement de 420, 454, 297, 256, 331, 294, 713, 724 décès. Vous voyez que les deux dernières années sont particulièrement chargées.

Le pourcentage nous indiquera d'une façon plus précise la marche de la maladie. Pendant la décroissance et pendant la période de stade la

mortalité pour Paris a été de 10 p. c. environ, tandis que, pendant la période épidémique, la mortalité a atteint 14 et 12.8 p. c. Pour 1903, cette mortalité a déjà diminué.

Nous savions que, pendant les épidémies, les maladies augmentent de gravité et rien d'étonnant que, malgré la sérothérapie, nous ayons atteint 14 p. c.; nous sommes loin cependant des chiffres anciens.

M. Marfan (1) a déjà attiré l'attention sur la gravité de l'épidémie en 1901 et il en a décrit les caractères spéciaux.

La statistique de l'hôpital Pasteur comme la statistique générale de Paris viennent confirmer les recherches de M. Marfan et de ses élèves (2).

Par suite de la gravité de l'épidémie nous avons dû augmenter les doses de sérum. Il était d'usage, en France, avant 1901, d'injecter 20 centimètres cubes de sérum, soit 4,000 unités d'Ehrlich, et très souvent cette dose était suffisante; dans d'autres pays on se contentait même de 2,000 unités; cette dose est pour nous trop faible, car nous avons essayé souvent de donner moins de 20 centimètres cubes et toujours nous avons dû y revenir.

Devant la gravité de certains cas, nous avons injecté de fortes doses à nos malades, 30 et 40 centimètres cubes, soit 6,000 et 8,000 unités et même nous avons dû souvent renouveler ces doses dans les huit ou dix jours qui suivaient l'entrée du malade.

Pour les angines graves à forme envahissante, après une dose de 30 ou 40 centimètres cubes, nous donnions tous les jours 10 centimètres cubes de sérum jusqu'à la chute complète des fausses membranes, et s'il y avait une paralysie précoce du voile du palais pendant dix jours, nous renouvelions cette dose; nous recommencions même plus tard si le pouls faiblissait, surtout s'il y avait une chute brusque du pouls et de la température (3).

Voici les conclusions qui se déduisent de cette étude :

1° Je demanderais qu'il soit bien entendu que les doses à injecter doivent varier suivant les cas; en temps d'épidémie il est utile de pratiquer une sérothérapie intensive. En tout cas, le médecin doit étudier son malade, suivre la température, le pouls, les lésions locales et l'état général, et se guider sur ces données pour diriger le traitement;

2° Je propose qu'un rapport soit déposé au prochain Congrès pour

(1) *Bulletin et mémoire de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 11 juillet 1902.

(2) *Ibid.*, Benjamin Weill, 12 juin 1903.

(3) Notre pratique concorde presque absolument avec celle du Dr Mongour de Bordeaux; toutefois, nous n'avons jamais pratiqué d'injection intra-veineuse. (Voir *Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux*, 13 février 1903.)

indiquer quelles ont été les variations de la morbidité et de la mortalité dans les différents pays pendant les dix premières années de la sérothérapie, de 1895 à 1905.

M. Martin soumet à la section un vœu tendant à ce qu'un rapport soit déposé au prochain Congrès pour indiquer quelles ont été les variations de la morbidité et de la mortalité de la diphtérie dans les différents pays pendant les dix premières années de la sérothérapie, de 1895 à 1905.

M. Rappin appuie le vœu formulé par M. Martin.

— Ce vœu est adopté.

— La séance est levée à 5 heures.

Séance du 5 septembre (matin).

La séance, tenue en commun par la première et la deuxième sections, est présidée par M. Preisz (Budapesth); M. le baron Van der Bruggen, ministre de l'agriculture, occupe le fauteuil de la présidence pendant l'exposé de M. Arloing. M. le Ministre s'excuse ensuite de ne pouvoir rester plus longtemps.

La parole est donnée aux rapporteurs pour la cinquième question : *La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne, le bacille de Koch ?*

M. De Jong, résumant son rapport, insiste sur les conclusions qui s'en dégagent. Si l'on étudie l'action des bacilles tuberculeux d'origine humaine ou bovine sur les animaux, lapins, cobayes, bœufs, porcs, chiens, chèvres, moutons, singes, l'expérience montre qu'en règle générale, le bacille humain est moins virulent que le bacille bovin. C'est Théobald Smith, dont les recherches sont d'une remarquable exactitude, qui a, le premier, attiré l'attention sur ce point. Les recherches de Smith ont été répétées par d'autres expérimentateurs, et ont toujours été confirmées. MM. Koch et Schütz disent qu'en employant le bacille humain on ne réussit pas à infecter le bœuf. Mais nombre d'expérimentateurs ont constaté le contraire tout en reconnaissant que la tuberculose provoquée par le bacille bovin est plus grave que celle produite par le bacille humain ; c'est à cette dernière opinion que M. de Jong se rallie. Ses expériences lui ont montré en effet que le bacille humain est moins virulent, d'ordinaire, que le bacille du bœuf, ces deux microbes étant néanmoins

identiques. Cette conviction est du reste celle de nombreux auteurs; parmi ceux qui l'ont exprimée et défendue, M. de Jong cite le regretté Nocard, à la mémoire duquel il rend hommage. Au reste, beaucoup d'auteurs considèrent qu'il résulte des expériences mêmes de Koch et de Schütz, que le bacille humain peut infecter le bœuf. En outre, il ressort de diverses expériences que le bacille humain n'est pas toujours moins pathogène que celui du bœuf; l'homme fournit parfois des bacilles d'une virulence extrême, ce qui confirme la thèse de l'identité et est en contradiction avec l'opinion de Koch et Schütz. Le moyen conseillé par Koch et Schütz pour distinguer les bacilles humains et bovins est tout à fait infidèle; il consiste dans l'injection au veau; d'après ces auteurs, le bacille humain ne donnerait qu'une fièvre passagère et une lésion locale, le bacille bovin provoquant une fièvre permanente, une tuméfaction ganglionaire, suivie d'une généralisation mortelle. Or, la preuve est faite qu'on peut isoler de l'homme des bacilles doués d'une virulence toute pareille. Ce résultat prouve, soit que le bacille humain peut avoir la même virulence que le bacille bovin, soit que ce dernier peut se rencontrer chez l'homme.

Si le bacille humain est de virulence variable, il faut remarquer qu'il en est de même pour ce qui concerne le bacille bovin. Il n'est donc pas possible de différencier expérimentalement, par l'injection aux animaux, les bacilles des deux provenances. Même impossibilité de distinguer, des bacilles humains ou bovins, ceux qui proviennent du porc, du cheval, de la chèvre, du mouton. Les caractères de culture ne fourniront pas davantage de criterium. Seule, la virulence peut différer. Quant aux produits microbiens (tuberculines), ils sont identiques.

M. De Jong désire mentionner que les récentes communications de Schütz et les nouvelles expériences faites à Berlin dans le *Kaiserliches Gesundheitsamt* prouvent nettement qu'on a réussi à infecter le bœuf avec des bacilles venant de l'homme, et inversement, qu'on a observé des cas d'infection cutanée de l'homme par des matières tuberculeuses provenant du bœuf. La tuberculose du bœuf représente donc un danger pour l'homme et réciproquement; outre l'usage du lait et de la viande, l'absorption de bacilles par l'inhalation constitue un péril; l'inhalation peut se produire très fréquemment dans les étables; d'ailleurs, c'est d'ordinaire aussi par inhalation que se fait l'infection des bovidés.

En résumé, la tuberculose de l'homme et des mammifères est causée par la même espèce microbienne, décrite par Koch en 1882.

Quant au bacille aviaire, il se distingue incontestablement, par divers caractères bien connus, du bacille des mammifères. On ne peut donc, d'après M. De Jong, proclamer aujourd'hui l'identité de ce dernier bacille

avec celui des oiseaux; néanmoins, les mammifères peuvent parfois contracter aussi la tuberculose des oiseaux, et réciproquement. Il faut noter à ce propos que la tuberculose spontanée du perroquet est causée par un bacille qui possède les caractères du bacille des mammifères.

M. De Jong souhaite que le Congrès soit très affirmatif sur la question de l'identité des tuberculoses bovine et humaine, proclame hautement le danger que la tuberculose du bétail constitue pour l'homme et se prononce catégoriquement en faveur de la continuation de la lutte contre la propagation, des animaux à l'homme, de l'infection tuberculeuse.

M. Gratia (Bruxelles) et M. Arloing (Lyon) résument leurs rapports et en énoncent les conclusions.

La discussion relative à la cinquième question est ouverte.

M. H. Kossel (Berlin). — Der Herr Vorsitzende hat Ihnen soeben mitgeteilt, dass ich wegen der Erkrankung des vierten Referenten, Herrn Geheimrat Schütz, aufgefordert bin, an seiner Stelle zu der vorliegenden Frage das Wort zu ergreifen. Ich freue mich, dass mir dadurch Gelegenheit geboten ist, im Anschluss an die Worte, mit welchen Herr Arloing seinen Vortrag eingeleitet hat, der Ueberzeugung Ausdruck zu geben, dass die deutschen Mediziner sich einsfühlen mit ihren französischen Kollegen in dem Trauer über den Tod Nocard's.

Meine Herren! Zunächst kann ich feststellen, dass die Ergebnisse, welche die Herren Vorredner bei ihren Versuchen erzielt haben, in wesentlichen Punkten übereinstimmen mit den Untersuchungen, welche ich im Kaiserlichen Gesundheitsamte in Berlin in Gemeinschaft mit den Herren Weber und Heuss ausgeführt habe. In der Deutung dieser Versuchsergebnisse weiche ich allerdings in mancher Beziehung von den Vorrednern ab.

Zunächst geht aus den Berichten der Herren de Jong, Gratia und Arloing hervor, dass in der Mehrzahl der Fälle erhebliche Unterschiede bestehen in der Wirkung auf das Rind zwischen Tuberkelbacillen aus Fällen von Tuberkulose beim Tier und solchen aus Tuberculose beim Menschen. Sie haben ebenso, wie ich, fesstellen können, dass gewöhnlich die Kulturen « boviner » Tuberkelbacillen den Angaben Koch's entsprechend eine hohe Pathogenität für das Rind besitzen.

Unter etwa einem Dutzend Kulturen boviner Bacillen, welche bei den Versuchen im Gesundheitsamt durch Einspritzung unter die Haut auf Rinder verimpft wurden, fand sich nur eine einzige, welche nicht eine schwere Allgemeininfektion bei Rindern hervorzurufen vermochte, sondern nur eine beschränkte Drüsentuberculose verursachte. Gewöhn-

lich griff die Tuberculose von der Impfstelle in kurzer Zeit auf die nächstgelegenen Drüsen und von dort auf die inneren Organe über. Mehrere Kulturen töteten die Rinder in wenigen Wochen, die übrigen riefen schwere fieberhafte Erkrankungen hervor, die Tiere magerten schnell ab und wenn sie nach 4 Monaten getötet wurden, fand sich ausgebreitete disseminierte Tuberculose.

Allerdings haben wir bei unseren Versuchen nicht, wie Herr Gratia, Organstücke auf die Tiere verimpft, sondern Aufschwemmungen von Reinkulturen.

Bei der Benutzung von Organstücken oder von Gewebsaufschwemmungen ist es unmöglich, auch nur einigermassen gleichmässige Mengen von Tuberkelbacillen zu verimpfen, da in tuberculösen Veränderungen das eine Mal viel, oft aber nur ganz vereinzelte Tuberkelbacillen vorhanden sind. Ich glaube, dass Herr Gratia besser vergleichbare Ergebnisse erzielt hätte, wenn er, ebenso wie wir, der Anregung Robert Koch's auf dem Congress in London folgend, Aufschwemmungen von Kulturen unter die Haut geimpft hätte.

Wir stellten ferner unter völlig gleichen Bedingungen Versuche mit Tuberkelbacillen an, welche wir aus tuberculös veränderten menschlichen Organen gezüchtet hatten und zwar mit 39 verschiedenen Stämmen. Hier war das Ergebniss jedoch ein wesentlich anderes. Um zu ermitteln, ob vielleicht die verschiedenen Formen der Tuberculose beim Menschen sich in dieser Beziehung verschieden verhalten würden, wurden möglichst viele Arten der tuberculösen Erkrankung zu den Versuchen herangezogen : 19 aus Fällen von schwerer Lungentuberkulose gezüchtete Kulturen vermochten nicht bei Rindern die Erscheinungen hervorzurufen, welche bei Neuimpfung von boviner Tuberculose fast ausnahmslos auftraten, ebensowenig 7 Kulturen aus 4 Fällen von Knochentuberculose, 2 Fällen von Halsdrüsentuberculosen, 1 Fall von Urogenitaltuberculose. Ferner wurden Kulturen gezüchtet aus 6 Fällen von Miliartuberculose. Von diesen vermochten zwei bei Rindern disseminierte Tuberculose hervorzurufen. Endlich wurden 7 Kulturen aus Fällen von Darmtuberculose geprüft. Unter diesen waren ebenfalls zwei, welche disseminierte Tuberculose beim Kalbe nach subcutaner Injection verursachten. Also unter 39 Kulturen aus tuberculös veränderten menschlichen Organen fanden sich nur 4, welche für das Rind ebenso pathogen waren, wie einige und zwar die schwächeren Stämme von Tuberkelbacillen aus tuberculös veränderten tierischen (Rind und Schwein) Organen.

Wenn also zuzugeben ist, dass derartige Tuberkelbacillen beim Menschen vorkommen, so möchte ich darum doch noch nicht die

Schlussfolgerungen meiner Vorredner ziehen. Ist es nicht vielmehr richtiger, sich zu fragen, worauf denn diese grossen Unterschiede in der Virulenz zwischen den beiden Arten beruhen?

Meiner Ansicht nach müssen weitere vergleichende Untersuchungen angestellt werden, bevor die Frage ob identisch oder nicht nach der einen oder anderen Richtung sicher zu beantworten ist. Jedensfalls geht aus den von mir mitgeteilten Versuchsergebnissen hervor, dass nur in einem Teil der Fälle von primärer Darmtuberculose (dieser an sich schon so sehr seltenen Erkrankung) sich Bacillen finden, welche mit den Eigenschaften der bovinen Bacillen begabt sind.

Von den Vorrednern ist auch wieder als Beweis für die Uebertragbarkeit der Tiertuberculose auf den Menschen das Vorkommen der Hauttuberculose bei Leuten, welche durch ihren Beruf mit tuberculös veränderten tierischen Organen in Berührung kommen, angeführt worden. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass diese Tuberculosen einen gutartigen Verlauf zu nehmen pflegen. Viele Jahre können solche Personen Träger derartiger Hautveränderungen sein, ohne an ihrer Gesundheit dadurch Schaden zu leiden. Nun sagt man, die betreffende Form der Hauttuberculose verlaufe auch dann gutartig, wenn die Infektion durch Einimpfung von tuberculösem Material aus menschlicher Quelle zu Stande gekommen sei, also könne man sich über den milden Verlauf der aus tierischer Quelle stammenden Infection nicht wundern.

Wie kommt es aber, dass hier die bovinen Tuberkelbacillen sich plötzlich nicht wie sonst den menschlischen Tuberkelbacillen an Virulenz überlegen zeigen?

Sollte sich der menschliche Körper ihnen gegenüber doch anders verhalten? Die Forderung dass wegen der höheren Virulenz der bovinen Bacillen der Mensch gerade besonders vor ihnen geschützt werden müsse, findet jedenfalls in ihrem Verhalten bei der Hauttuberculose keine Stütze.

Die Versuche von Gratia an Affen sind meiner Ansicht nach von grossem Interesse. Est ist ihm gelungen, Affen durch Verfütterung sehr kleiner Mengen von perlsüchtigen Organen oder von Milch perlsüchtiger Tiere tuberculös zu machen und zwar bei ihnen eine Tuberculose hervorzurufen, welche die Charaktere der reinen Fütterungstuberculose aufweist. Sämmtliche Affen, welche erkrankten, boten ausnahmslos schwere Veränderungen an den Verdauungsorganen. Die Tuberkelbacillen hatten die Darmwand bei ihnen nicht passiert, ohne schwere Veränderungen entweder in der Darmschleimhaut oder in den zugehörigen Lymphdrüsen, den Mesenterialdrüsen, zu hinterlassen. Gratia meint aus diesen Versuchen an Affen Rückschlüsse auf die Empfäng-

lichkeit der Menschen für tierische Tuberculose ziehen zu können. Wenn das erlaubt ist, so muss meines Erachtens ein andrer Schluss aus den Versuchen gezogen werden, nämlich dass Robert Koch Recht hat, wenn er nur solche Fälle von Tuberculose am Menschen als durch Aufnahme von Tuberkelbacillen mit der Nahrung entstanden gelten lassen will, bei denen sich Veränderungen am Verdauungsapparat finden.

Auf die auch heute wieder angeführten Beobachtungen von Olivier und Hüls brauche ich nicht näher einzugehen, da mein verehrter Lehrer diese in der Literatur immer wieder angezogenen Beweismittel erst auf der Tuberculoseconferenz in Berlin einer vernichtenden Kritik unterzogen hat. Ist die Uebertragung der Tuberculose durch Fleisch, Milch und Butter, die von perlsüchtigen Tieren stammen, auf den Menschen wirklich so haüfig, so müsste es doch leicht gelingen, neue Beweismittel ausfindig zu machen.

M. Bujwid (Cracovie) communique ses observations relatives à la transmissibilité de la tuberculose humaine aux bovidés. En novembre 1902, il a commencé ses expériences sur six génisses âgées de six à neuf mois, provenant d'une contrée où la tuberculose n'est que très rarement observée (district de Wielizcka près Cracovie, Galicie). Elles n'ont pas été tuberculinisées.

Chaque semaine, trois d'entre elles ont reçu dans l'eau à boire 100 à 200 centimètres cubes de crachats tuberculeux, contrôlés au microscope et provenant de divers malades. Les trois autres génisses ont servi de témoins. Au mois de mai, toutes ont été traitées par la tuberculine. Deux des génisses qui avaient absorbé les crachats ont réagi par 1°5 à 2° de fièvre; la troisième a eu une élévation de température de 1°. Aucune des trois génisses témoins n'a réagi.

Une des génisses qui avaient réagi a été abattue. Dans tout le mésentère on a trouvé de petits nodules correspondant à la première phase de l'évolution tuberculeuse. On a gardé les deux autres pour pouvoir prolonger l'observation.

Il est évident que la tuberculose humaine peut se propager chez les bovidés par la voie intestinale; par cette porte d'entrée, l'infection se fait très facilement, beaucoup plus aisément que si on inocule le bacille sous la peau. L'importance du point d'inoculation pour le succès de l'infection a, du reste, été reconnue pour divers virus, notamment celui de la rage.

M. Bordet, dans le but de contribuer à la question de savoir si les bacilles tuberculeux aviaire et humain, bien que nettement distincts par certaines de leurs propriétés et notamment par leurs qualités de virulence,

appartiennent à la même espèce, a recherché, en collaboration avec M. le Dr Gengou, comment se comportent les sérums spécifiques, qui, comme on sait, peuvent être très utiles pour la classification des espèces microbiennes. MM. Bordet et Gengou ont fait connaître, en 1901, un procédé général permettant de déceler l'existence des sensibilisatrices spécifiques dans les sérums, et qui est fondé sur la propriété que possèdent les sensibilisatrices de provoquer spécifiquement l'absorption, par les bacilles impressionnés, de la matière bactéricide ou alexine présente dans les sérums normaux.

Or, l'expérience montre que les cobayes inoculés sous la peau de tuberculose humaine virulente, et chez lesquels la maladie fait des progrès rapides, sont incapables de produire une sensibilisatrice antituberculeuse; cette substance ne peut, en effet, à aucun moment, être décelée dans leur sérum.

Il en va tout autrement pour ce qui concerne les cobayes injectés sous la peau de tuberculose aviaire, laquelle est, comme on sait, peu dangereuse pour ces animaux. Ils guérissent et bientôt l'on trouve dans leur sérum une sensibilisatrice qui impressionne très manifestement le bacille aviaire, c'est-à-dire lui confère le pouvoir d'absorber énergiquement l'alexine.

Mais ce sérum, obtenu à l'aide du bacille aviaire, impressionne également le bacille humain, de la même manière et avec la même activité. Le sérum spécifique ne distingue donc pas l'une de l'autre les deux races de bacilles tuberculeux; relativement à ce critère, ces deux races appartiennent à la même espèce.

Ce sérum injecté à des cobayes neufs en mélange avec des bacilles de la tuberculose humaine, tués à 70°, augmente très nettement, chez ces animaux la résistance aux bacilles humains vivants. La maladie déterminée par l'inoculation ultérieure de ceux-ci n'est pas enrayée, mais son évolution est notablement ralentie.

M. Lignière croit pouvoir formuler, à propos de la question des tuberculoses humaine et bovine, les conclusions suivantes :

Dans la tuberculose de l'homme et celle des animaux, les bacilles spécifiques qu'on retire des organismes malades appartiennent au même groupe de microbes, à la même espèce, mais ils présentent des caractères différentiels plus ou moins nombreux et suffisamment constants pour qu'on puisse y reconnaître des variétés distinctes, formant de véritables types.

Le bacille de la tuberculose aviaire diffère de celui de l'homme par des caractères culturaux et des qualités virulentes distinctes et constantes.

Celui de la tuberculose de l'homme diffère de celui du bœuf par des caractères pathogènes distincts et constants. En effet, comme le prouvent les recherches des divers auteurs et aussi celles de Lignière et de son collaborateur, M. Zabala, tandis que le bacille type bovin, en injection souscutanée au bœuf, détermine toujours une tuberculose plus ou moins généralisée, celui de l'homme inoculé également sous la peau du bœuf et dans les mêmes conditions, ne détermine qu'une réaction locale passagère qui guérit sans laisser d'infection tuberculeuse décelable soit par des lésions, soit par la recherche des bacilles, soit par l'injection de tuberculine.

En règle très générale, on trouve chez les oiseaux le bacille tuberculeux type aviaire; chez l'homme le bacille type humain et chez le bœuf, le bacille type bovin; mais, exceptionnellement, on rencontre chez l'homme, surtout dans les cas de tuberculose intestinale primitive, le bacille tuberculeux type bovin. M. Lignière a observé un cas semblable, parmi six cas soumis à l'étude.

Si nous rapprochons de ce fait les cas d'infection accidentelle de l'homme, soit par des blessures, soit par l'ingestion de lait virulent de vache atteinte de mammite tuberculeuse, on a la preuve de la contamination possible de l'homme par le bacille tuberculeux type bovin.

Puisque le bacille tuberculeux du bœuf peut infecter l'homme, surtout les jeunes enfants, et bien que cette contamination paraisse encore aujourd'hui exceptionnelle, ce serait une faute d'abandonner la lutte si bien réglementée contre la tuberculose bovine. Il faut, au contraire, la prescrire, la compléter même, non seulement pour éviter la contagion possible à l'homme, mais aussi, et on l'oublie trop souvent, pour combattre la tuberculose bovine elle-même qui tend à se répandre de plus en plus parmi le bétail.

— La séance est levée à midi.

Séance du 5 septembre (après-midi).

La séance, tenue en commun par la première et la deuxième sections, est présidée par M. le professeur Sims Woodhead.

M. Fibiger présente son rapport sur la cinquième question. Il se déclare d'accord, sur la plupart des points importants, avec le remarquable rapport de M. Gratia.

M. Fibiger désire résumer comme suit sa manière de voir :

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne pourrait considérer les bacilles des tuberculoses humaine et bovine comme appartenant à des espèces distinctes. Tout au plus peut-on estimer qu'ils représentent des variétés ou des races variables d'une même espèce.

M. Fibiger a présenté dans son rapport une statistique relative à la fréquence de la tuberculose intestinale primitive, parmi les cas qu'il a pu observer à Copenhague pendant le cours des deux dernières années. Il a montré qu'il a constaté la tuberculose intestinale primitive dans 11 à 13 p. c. du chiffre total des cas de tuberculose. Il est évident que ce pourcentage est élevé.

Certes, on ne peut sans autre preuve considérer tous les cas de tuberculose intestinale primaire comme étant d'origine alimentaire. Mais il faut remarquer que les cas qui, à l'autopsie, se révèlent comme étant sûrement des cas de tuberculose intestinale primitive, ne constituent qu'une partie plus ou moins importante du nombre total des cas de tuberculose due à l'infection par le tube digestif.

En premier lieu, on sait que les bacilles tuberculeux peuvent franchir la paroi intestinale sans laisser de traces macroscopiques appréciables; il en est de même des tonsilles; ensuite, on a pu constater par des recherches anciennes et aussi par celles toutes récentes de M. Fibiger, non encore publiées, non seulement que l'infection tuberculeuse partant du tube digestif peut atteindre fréquemment et facilement les poumons, mais encore qu'il n'est pas toujours possible de voir à l'autopsie des animaux d'expérience que l'infection a eu son point de départ dans la paroi intestinale et non dans le poumon. Ceci concorde également avec les données de la médecine vétérinaire. On est donc, semble-t-il, autorisé à admettre que chez l'homme également, la tuberculose d'origine intestinale est plus fréquente qu'on ne le croirait d'après les recherches anatomo-pathologiques.

Il résulte de ces considérations, et notamment du nombre élevé des cas de tuberculose d'origine intestinale, qu'il est absolument nécessaire de soumettre la viande et le lait à un contrôle sérieux. La chose est d'autant plus indispensable que parmi ces cas de tuberculose intestinale primitive, quelques-uns doivent être très vraisemblablement attribués à une contamination par le lait. Il faut donc s'opposer, par des mesures prophylactiques de contrôle du lait et de la viande, à la transmission de la tuberculose bovine à l'homme.

On reprend la discussion des rapports, commencée pendant la matinée.

... après avoir remercié l'assemblée qui l'a ... dit qu'il ne pourra prendre une part ... les règles imposées dans son pays ... royales.

... dont M. Woodhead fait partie, tra... bovine et humaine depuis deux ans. ... et les membres ne peuvent, avant la ... faire connaître personnellement les ... Woodhead doit donc renoncer à apporter sa contri... aujourd'hui.

... pense qu'il existe, dans la race bovine, deux ... tuberculeuses, mais les bacilles bovins et humains ... espèce : il ne s'agit que de variétés. Il faut ... qu'on applique à la tuberculose bovine. En effet, ... de l'homme se rencontre parfois chez le bœuf.

... tout d'abord que les animaux sont plus réceptifs à ... qu'à la tuberculose humaine.

... intestinale primaire est fréquente chez les enfants et ... que souvent l'infection est produite par le lait, car on ... dans des familles dont tous les membres sont sains et ... exclure toute idée d'infection par l'homme.

... a fait des expériences afin de rechercher si le bœuf est ... pour la tuberculose humaine. Partant de cette idée que la viru... des différentes races de tuberculose peut être différente, il a fait ... mélanges de crachats de divers individus tuberculeux et les a injectés ... la peau chez le bœuf. Il a observé la formation d'un foyer purulent ... entouré d'une zone fibreuse, mais jamais de généralisation. Celle-ci ne se produisait même pas quand on faisait l'injection dans le péritoine.

Cependant la différence de virulence ne peut servir à elle seule à distinguer deux espèces de tuberculose. Mais dans les cultures on observe des différences qui sont, elles, assez constantes. Si on cultive le bacille humain sur pomme de terre, on constate que la culture a une coloration orange que ne présente jamais le bacille bovin cultivé dans les mêmes conditions. Cette différence n'est certainement pas due à une différence dans les milieux de culture. Il existe également des différences dans la vitesse de développement des deux sortes de tuberculose.

Cependant l'orateur admet que la tuberculose humaine et la tuberculose bovine sont bien deux variétés de la même espèce que l'on peut à volonté transformer l'une dans l'autre.

Il serait intéressant de rechercher si les caractères propres à chacune

d'elles ont une constance suffisante pour que l'on puisse utiliser ces différences pour faire le diagnostic différentiel d'une tuberculose intestinale primaire d'origine bovine d'avec une tuberculose intestinale d'origine humaine.

M. Loeffler insiste sur ce fait, constaté en Allemagne, qu'il y a souvent des bacilles tuberculeux dans le lait et le beurre ; si ces bacilles étaient dangereux pour l'homme, le nombre des cas de tuberculose intestinale serait considérable.

Les bacilles bovins se distinguent nettement, par leurs propriétés de virulence, des bacilles humains; ceux-ci ne sont pas virulents pour le bœuf. En réalité, ce qui contamine l'homme, c'est l'homme dans l'immense majorité des cas, et non le bœuf. Cependant, il faut continuer à contrôler le lait, car on ne peut admettre que du lait de bêtes malades serve à l'alimentation.

M. Monsarrat présente la communication suivante, relative à la cinquième question :

Sur les dangers de la tuberculose bovine.

Par M. J. MONSARRAT, vétérinaire départemental en chef du Nord.

Les quelques faits d'observation que je me propose de soumettre à votre haute appréciation devaient être apportés et commentés ici par le très regretté professeur Nocard qui, en m'engageant vivement à les publier, m'avait fait le grand honneur de m'annoncer qu'il les reprendrait devant ce Congrès.

Dans le rapport général que j'adressais, il y a quelques semaines, à M. le préfet du Nord, relativement aux maladies épizootiques qui ont sévi dans le département du Nord en l'année 1902, j'écrivais :

La tuberculose, qui a, en 1902, coûté plus de 200,000 francs *connus* à notre agriculture, est de beaucoup l'affection qui sévit avec le plus d'intensité dans notre région et qui occasionne, chaque année, les pertes les plus sensibles aux propriétaires et fermiers de ce département ; nombreux sont, en effet, ceux chez qui la maladie s'est installée à demeure et y fait constamment de nouvelles victimes. Le pourcentage des animaux tuberculeux est en certains points, absolument effrayant ; il n'est pas téméraire d'affirmer que l'effectif bovin d'un chiffre important d'exploitations disséminées un peu partout sur notre vaste étendue territoriale, mais plus particulièrement toutefois dans certaines localités ou dans certains groupes de localités, est frappé dans la proportion de 70 à 80 p. c.

Ces chiffres, qui ne sont pas contestables parce qu'ils constituent plutôt une atténuation qu'une exagération, montrent d'une façon péremptoire toute l'importance du danger dont nous sommes perpétuellement menacés et nous permettent, sans que l'on puisse nous accuser de pessimisme, de nous associer à ceux qui, avant nous, ont jeté le cri d'alarme, et ont à la fois, au nom de l'humanité et au nom de la protection des intérêts agricoles, réclamé contre cette terrible affection des mesures rigoureuses que, malheureusement, l'état actuel de la législation ne nous permet d'appliquer qu'avec timidité.

Le diagnostic clinique de la tuberculose bovine est si difficile à établir; l'éducation de nos populations rurales, au point de vue de la connaissance des manifestations d'ordres si divers qui devraient faire songer à la possibilité de son existence, et provoquer l'intervention des hommes compétents, est encore si rudimentaire; l'intérêt particulier, étroit et personnel, d'ailleurs aiguisé actuellement par l'âpreté de la crise dont souffrent les cultivateurs, prime si considérablement les généreuses pensées d'intérêt général; l'insuffisance, enfin, des moyens, jusqu'à présent employés pour lutter contre le fléau, constituent autant de facteurs d'impuissance auxquels il est nécessaire, et d'ailleurs possible, de remédier.

Il est nécessaire de le faire, car en dépit des affirmations de Koch et de Schütz, qu'ont si victorieusement combattues les savants travaux de Nocard, Arloing, Smith, de Jong, Behring, etc..., affirmations éminemment dangereuses par l'optimisme qui en était la résultante, et par la fausse sécurité qu'elles tendaient à faire naître dans l'esprit de tous ceux qui croient volontiers à ce qu'ils désirent, la tuberculose bovine est transmissible à l'homme.

Et, s'il est exact que la viande provenant d'animaux tuberculeux n'est, en réalité, dangereuse que lorsque les ganglions dont elle est parsemée, sont infectés; s'il est non moins exact qu'elle cesse de l'être lorsque la cuisson qu'on lui fait subir est aussi complète dans sa profondeur qu'à sa surface, il n'en est pas moins vrai que le lait fourni par des vaches portant dans les mamelles des lésions tuberculeuses est éminemment virulent et que, très souvent, il conserve encore toutes ses facultés nocives après l'ébullition, ou plus exactement après la pseudo-ébullition à laquelle on se contente de le soumettre dans la plupart des ménages, où la crainte salutaire de la tuberculose a fait entrer dans les habitudes quotidiennes cette pratique de l'ébullition du lait, mais où, aussi, l'on y procède dans des conditions si incomplètes et si illusoires que le résultat obtenu est, pour ainsi dire, insignifiant. Combien de personnes croient, en effet, avoir fait bouillir leur lait, lorsque ce lait « monte »

ou lorsque, ayant percé la croûte de la surface, elles ont constaté l'apparition des premiers bouillons ! Elles sont légion, celles-là, si on les compare au nombre de celles qui, plus éclairées, savent qu'il est indispensable de laisser bouillir un certain temps.

Comme aussi, à côté des personnes qui s'abandonnent à cette fausse quiétude, plus nombreuses encore sont celles, qui, dans les campagnes surtout, par ignorance ou par routine, par incurie, étayée sur des préjugés difficiles à déraciner, ou par interprétation erronée et maladroite de faits mal observés, consomment le lait tel qu'il a été recueilli lors de la mulsion, on frémit à la pensée du nombre d'infections tuberculeuses qui ont été, sont et seront la conséquence de l'utilisation, sans précaution ou avec d'insuffisantes précautions, d'un aliment si important et si réellement indispensable, et qui peut, dès lors, suivant qu'il provient ou non d'une mamelle tuberculeuse, être, pour les organismes délicats ou débilités des enfants, des vieillards ou des malades dont il constitue la nourriture exclusive ou principale, une source de vie ou une cause de mort.

Et, à ce sujet, j'ai le devoir d'affirmer ici, et dès maintenant, au moins en ce qui concerne le cheptel bovin du département du Nord, que le nombre des vaches dont les mamelles sont le siège de lésions tuberculeuses est plus considérable qu'on l'a cru jusqu'à présent. Si, dans l'ensemble des statistiques, le nombre des cas de tuberculose se compliquant de mammites spécifiques, apparaît comme relativement rare, c'est que très souvent l'on s'est abstenu, au cours des autopsies pratiquées à la suite de déclarations faites en vue de l'obtention d'une indemnité, de pousser aucune investigation du côté des mamelles, et que l'on s'est contenté d'enregistrer les lésions fournies par les cavités splanchniques pour confirmer le diagnostic antérieurement posé. Depuis que j'ai l'honneur de diriger le service départemental des épizooties, j'ai donné mission à mes deux adjoints, et je me suis donné mission à moi-même, d'assister le plus fréquemment possible aux abatages d'animaux déclarés tuberculeux, et de procéder systématiquement, et dans tous les cas, à un examen minutieux des divers quartiers et ganglions mammaires. Notre conclusion à tous trois est en faveur d'une fréquence relativement élevée des ces lésions tuberculeuses de la mamelle dont l'importance et l'étendue varient depuis l'existence de simples noyaux spécifiques jusqu'à l'envahissement total et l'hypertrophie exagérée de l'organe. Je ne citerai qu'en passant, et plutôt à titre de curiosité scientifique qu'à titre documentaire, le cas d'une vache récemment abattue sous mes yeux, et dont un seul quartier de mamelle, absolument farci de tubercules, avait atteint le poids formidable de 41 kilogrammes.

J'ajoute encore, d'ailleurs, à l'appui de cette opinion que sur 338 vaches ayant fait l'objet de saisies pour cause de tuberculose, dans les abattoirs publics du département, 63, soit le $^1/_6$, étaient atteintes de mammites tuberculeuses.

Comment, dans ces conditions, et en présence de tout cela, ne pas être péniblement ému et impressionné à la pensée des méfaits imputables au lait tuberculeux. Dans la longue série des conférences, si éminemment humanitaires qu'il a faites il y a quelques années, le savant professeur Nocard a cité un grand nombre de faits d'observations ou d'expérimentations qui établissaient d'une façon indiscutable la nocivité de ce liquide, lorsqu'il véhicule le bacille infectant, et qui tendaient à mettre le public en éveil et à lui faire connaître les moyens de se prémunir contre les dangers de cet aliment dont rien, dans l'aspect, ne permet de différencier le lait contaminé de celui qui ne l'est pas.

Ces exemples, pourtant si probants, n'ont pas suffi à dessiller les yeux des masses, que, seules, les accumulations de faits peuvent, à la longue, émouvoir et tirer de la routinière torpeur qui les tient éloignées du mieux et du bien. Aussi, convaincu que si chacun voulait consentir à apporter sa modeste contribution de travail et de bonne volonté à l'édification de l'œuvre entreprise, le succès en serait plus rapide et plus certain, n'hésité-je point à rapporter succinctement ici quelques faits très importants de contagion à l'homme, extraits du rapport de fin d'année de M. Mullet, vétérinaire sanitaire à Linselles, qui exerce dans une région où la tuberculose sévit avec une rare intensité, et où les manifestations mammaires de cette maladie sont fréquentes et d'autant plus redoutables que la plus grande partie du lait qui y est produit est destiné aux importantes agglomérations de Roubaix et de Tourcoing.

M. Mullet s'exprime ainsi :

« Je déclare ne relater que des faits non équivoques de contamination, par ingestion de lait provenant de vaches *atteintes de mammites tuberculeuses* ayant entraîné la perte d'un seul ou de deux quartiers de la mamelle [1]. J'ai pris le soin d'observer tout particulièrement ceux relatifs à des enfants dont les parents sont sains et vigoureux, afin d'éloigner l'idée de contagion par hérédité. *Dans tous les cas, il s'est agi de tubercu-*

[1] « Un fatal préjugé, d'ailleurs très répandu dans les campagnes de ma clientèle, veut que l'on choisisse de préférence pour l'alimentation des enfants, et ce, sous prétexte qu'il est « plus gras » et « plus nourrissant », le lait provenant de vaches ne « donnant » plus que par deux ou trois trayons. »

lose abdominale primitive, attestée par les certificats des médecins qui avaient soigné les enfants, et dont j'ai voulu rechercher la cause.

« *Première observation.* — Famille de cultivateurs D. D. à L... — Sept enfants dont six, actuellement âgés de 17 à 30 ans, ont été élevés au sein maternel et sont en parfaite santé, ainsi d'ailleurs que les parents. Grands-parents morts à 84 et 87 ans. Seule une fillette, la quatrième enfant de la famille a été élevée au biberon avec du lait cru provenant directement de l'étable; jusqu'à l'âge de 7 ans elle parut bien portante, ayant seulement de temps à autre de légères coliques dont on ne s'inquiéta pas. A partir de cet âge, les douleurs abdominales augmentèrent et nécessitèrent l'intervention du médecin qui prescrivit des cataplasmes émollients et ne revit sa malade que beaucoup plus tard. Mais l'affection suivait son cours, par poussées successives, ayant, selon l'expression imagée de la mère, « des hautes et des basses ». La fillette dépérissant progressivement, une seconde intervention du médecin fut réclamée, soit dix-huit mois après la première. Le diagnostic : tuberculose abdominale, avec localisation prédominante aux organes génitaux fut posé, puis confirmé après consultation et examen bactériologique. L'enfant mourut à 9 ans.

« La tuberculinisation, puis l'abatage et l'autopsie, ont révélé, dans l'étable, l'existence de la tuberculose chez dix-neuf animaux sur vingt et un. La vache dont le lait avait surtout été utilisé pour alimenter l'enfant, était atteinte d'une mammite tuberculeuse chronique, aux poussées aiguës, de laquelle j'ai cru pouvoir rapporter les poussées également observées chez l'enfant.

« *Deuxième observation.* — Famille D. V., cultivateurs à L... — Une enfant, née très solidement charpentée de parents absolument sains, encore vivants, ainsi d'ailleurs que leurs huit fils également très robustes, suivait constamment sa mère dans l'étable, munie d'une petite écuelle dont elle se servait pour boire de grandes quantités de lait chaud. A l'âge de 4 ans elle fut soignée pour une entérite, et le médecin conseilla de faire bouillir le lait dont elle faisait sa nourriture presque exclusive. La fillette ayant vomi deux ou trois fois le lait qui avait été soumis à l'ébullition, la mère recommença à lui donner du lait « sortant du pis de la vache ». Quelques mois plus tard, l'enfant semblait cependant être complètement rétablie, lorsque une deuxième, puis ensuite une troisième « inflammation d'intestin » se manifestèrent. L'enfant mourut enfin à 7 ans de péritonite tuberculeuse.

« La tuberculinisation et les autopsies m'ont permis de constater la tuberculose sur dix des onze animaux de l'étable.

« *Troisième observation.* — Famille A. R., à R... — Enfant morte à 6 ans de tuberculose abdominale, après avoir présenté les mêmes symptômes que ceux relatés dans l'observation précédente. Seule des six enfants de la maison elle avait consommé le lait cru d'une vache reconnue tuberculeuse. D'ailleurs par l'épreuve de la tuberculine et par les constatations nécropsiques, sept bovins sur neuf furent reconnus tuberculeux.

« *Quatrième observation.* — Famille C. B., à V... — Cinq enfants élevés au lait non bouilli. Deux filles sont mortes à 16 et 17 ans de tuberculose ganglionnaire abdominale et miliaire intestinale (de petits tubercules prelevés au rectum de l'une d'elles ont révélé la présence du bacille). Des trois autres enfants, une fillette de 13 ans est actuellement atteinte d'une tumeur blanche au genou, une jeune fille de 24 ans souffre fréquemment de douleurs intestinales qui inspirent de vives et sérieuses craintes à son médecin, et seul enfin un jeune homme de 16 ans, bien que maigre et très pâle, n'accuse encore aucun malaise.

« Tuberculinisation et autopsie des bovidés de l'étable : douze animaux tuberculeux sur douze.

« *Cinquième observation.* — Famille D. C., à C... — Une seule enfant sur sept a été élevée au biberon avec du lait non bouilli. Morte à 4 ans de tuberculose péritonéale. Parents et autres enfants en parfaite santé.

« Tuberculinisation et autopsies : cinq vaches tuberculeuses sur cinq.

Sixième observation. — Famille V. D., à C... — Un enfant sur onze a été nourri et élevé dans les mêmes conditions que la fillette de l'observation précédente. Morte à 3 ans de tuberculose abdominale.

« *Septième observation.* — Famille M. D. — Neuf enfants, tous élevés au biberon avec du lait provenant directement de l'étable. Quatre sont morts tuberculeux : le premier à 2 ans de tuberculose abdominale, le deuxième à 15 ans de tuberculose pharyngée, le troisième à 6 ans et le quatrième à 3 ans de tuberculose abdominale. Actuellement une enfant de 14 ans est atteinte de tuberculose pharyngée et une autre de 7 ans dépérit progressivement, ressentant de temps à autre de fortes douleurs abdominales.

« Il est à craindre que tous les membres de la famille ne soient à tour de rôle victimes de la maladie, et cependant, dans ce cas, comme dans tous les autres relatés ci-avant, les parents et grands-parents sont très bien portants ou ne sont décédés que très âgés. Toute cause de contagion par hérédité doit donc être écartée; tout au plus pourrait-on invoquer la contagion d'enfant à enfant par contact immédiat.

« Tuberculinisation et autopsies : vingt-deux bovidés tuberculeux sur vingt-sept.

« *Huitième observation*. — Famille G. V., à L..., cinq enfants ; deux jeunes filles de 15 et 17 ans, très grandes buveuses de lait, mortes : l'une de tuberculose intestinale, l'autre de tuberculose péritonéale.

« Autopsies après tuberculination dans l'étable : trois vaches tuberculeuses sur trois.

« *Neuvième observation*. — Famille D. C., à R..., neuf enfants dont sept ainsi que le père et la mère et ceux des grands-parents encore vivants sont bien portants, ceux des grands-parents décédés étant morts à 75 et 80 ans. Deux jumelles, les sixièmes et septièmes enfants, dont la naissance avait fatigué la mère, au point de ne pouvoir les allaiter, furent élevées au biberon avec du lait provenant d'une vache ayant complètement perdu un quartier de mamelle (lésions tuberculeuses importantes très nettement vérifiées à l'autopsie) ; elles moururent de tuberculose intestinales à 16 et 17 mois).

« Dix-neuf vaches de l'étable sur vingt et une ont été reconnues tuberculeuses à l'épreuve de la tuberculine, et toutes présentèrent à l'autopsie des lésions caractéristiques de tuberculose.

« Aussi, grand fut le désespoir du malheureux père qui, à l'annonce de ce résultat, pleura abondamment et me dit : « Si j'avais connu plus « tôt les bienfaits de la tuberculine, je possèderais encore mes deux « chères enfants. »

« *Dixième observation*. — Famille V. O., à B.... Cette observation est tout particulièrement intéressante, eu égard aux conséquences terribles qui y sont relatées et qu'a entraînées l'éclosion d'un premier foyer tuberculeux.

« Trois enfants, dont deux fils de 21 et 24 ans en bonne santé. Le troisième, une jeune fille de 23 ans, qui vient de mourir, avait été élevé avec le lait d'une vache tuberculeuse ne donnant plus que par trois trayons. Les poussées de tuberculose ont été lentes à se manifester chez cette jeune fille, en raison, sans doute, des bons soins dont elle était entourée ; cependant, la tuberculose intestinale constitua le point de départ de l'affection qui ne se généralisa qu'insensiblement.

« Cette personne était couturière et avait chez elle sept autres jeunes filles en apprentissage ; ces sept apprenties sont mortes tuberculeuses à des âges variant entre 12 et 19 ans, avant même que ne succomba celle qui les avait contaminées.

« *Onzième observation*. — Je citerai enfin, parmi tant d'autres encore, cette observation ayant un caractère général, et dont j'ai rigoureusement contrôlé les faits [1].

[1] De renseignements complémentaires demandés à M. Mullet, il résulte qu'il a

« Une ferme importante est à fin de bail, en 1894, dans une agglomération de 7,000 à 8,000 habitants; elle est cédée, en juillet, à un laitier qui, par la bonne qualité apparente de son lait, gagne bientôt la confiance d'une grande partie de la population.

« J'avais observé la tuberculose dans l'étable de son prédécesseur, je l'observai à nouveau chez lui et, quatre années plus tard, je lui conseillai la tuberculinisation de ses animaux; sur trente-six, trente et un réagirent franchement, trois présentèrent des réactions douteuses et deux ne fournirent aucune indication. Les trente-quatre premiers furent reconnus tuberculeux à l'abatage.

« En procédant aux recherches auxquelles je me suis livré, j'ai pu faire les constatations suivantes :

« En 1891 il mourait, dans le pays, 1 enfant de 0 à 15 ans de tuberculose abdominale.
« En 1892 — — 3 — — —
« En 1893 — — 2 — — —
« En 1894 — — 3 — — —

« C'est au cours de cette année 1894 que l'exploitation agricole dont il s'agit plus haut fut reprise par le nouveau titulaire.

« En 1895 il mourut, dans le pays, 4 enfants de 0 à 15 ans de tuberculose abdominale.
« En 1896 — — 7 — — —
« En 1897 — — 9 — — —
« En 1898 — — 8 — — —
« En 1899 — — 10 — — —

« Vers la fin de 1898, la plupart des vaches sont abattues et le lait de celles qui ne sont pas sacrifiées n'est plus livré à la consommation. A partir de ce moment, la mortalité diminue rapidement :

« En 1900 il ne meurt plus que 6 enfants de 0 à 15 ans de tuberculose abdominale.
« En 1901 — 1 — — —
« En 1902 — 1 — — —
« En 1903 (jusqu'au 10 avril) il ne meurt plus d'enfant de 0 à 15 ans de tuberculose abdominale. »

Si les observations qui précèdent n'ont ni la valeur d'expériences, ni celle de certaines autres qui ont été publiées antérieurement et qui comportaient plus de précision et, partant, plus d'importance; si les faits qui y sont relatés eussent, pour qu'il fût permis de leur attribuer toute la portée qui eût pu s'en déduire, nécessité le contrôle d'autopsies pratiquées par les médecins, il ressort et se dégage cependant de l'exa-

puisé les chiffres et documents sur lesquels il a basé son observation, dans les bureaux de la mairie de la localité où les faits se sont passés.

men de l'ensemble, la possibilité de conclure que le travail auquel s'est livré M. Mullet constitue un tout digne d'attirer l'attention et de prendre place à côté des exemples nombreux déjà qui, jusqu'à présent, ont été cités pour étayer l'opinion des savants qui affirment la possibilité de la transmission à l'homme de la tuberculose bovine et se font les apôtres de la lutte à engager contre celle-ci.

Il appartient au Congrès d'apprécier la valeur des observations que je viens de rapporter et de dire si elles peuvent être de quelque utilité à la cause de la lutte contre la tuberculose bovine.

J'en aurai terminé avec cette communication lorsque, revenant pour quelques instants seulement sur un point que j'ai souligné tout à l'heure, j'en aurai tiré les déductions pratiques et utilitaires qui me paraissent devoir s'imposer.

J'ai cru devoir signaler que, très certainement, le nombre des bovidés atteints de mammites tuberculeuses est bien supérieur à celui que l'on a été unanime à admettre jusqu'à présent. Je rappelle la proportion de $^1/_6$ qui a été relevée dans les abattoirs publics du département du Nord, et cela, sans que l'attention des inspecteurs ait spécialement été appelée sur cette question, en sorte que, au lieu de procéder réellement à des investigations qui eussent, sans aucun doute, augmenté l'importance de leurs constatations, ils se sont bornés à noter, à simple titre de motif de saisie, les mammites tuberculeuses dont la perception était manifestement évidente à première vue.

Dans ces conditions et étant donnée en outre l'opinion ferme que nous possédons sur les dangers de la transmission à l'homme de la tuberculose bovine, par ingestion de lait virulent, nous estimons que des mesures devraient être universellement prises pour rendre obligatoire l'usage annuel ou bis-annuel de la tuberculine dans toutes les exploitations dont le lait est vendu pour la consommation publique.

L'emploi du réactif permettrait le départ immédiat des animaux tuberculeux et, conséquemment, rendrait plus pratique, en la limitant, la recherche des cas de tuberculose mammaire. A défaut de l'abatage, il conviendrait, dès lors, de mettre absolument en interdit, pour la production laitière, toute vache ayant réagi et qui présenterait des lésions de la mamelle.

C'est surtout dans cette voie que, à notre avis, doivent être dirigés les efforts, pour ce qui concerne la prophylaxie de la tuberculose humaine d'origine bovine.

M. Delporte désire poser une question de haute importance au sujet de la transmissibilité de la tuberculose bovine à l'homme par la vaccina-

tion à l'aide de vaccin cueilli sur la mamelle des bovidés. Cette transmission est-elle considérée comme possible ?

M. Chauveau rappelle que la question qui vient d'être posée a été traitée par lui dans une conférence faite à Copenhague au Congrès international de médecine en 1884, conférence qui lui avait été demandée sur la question générale que nous discutons justement aujourd'hui.

A un moment donné la conférence a porté exclusivement sur le point de savoir si la tuberculose peut être transmise des sujets vaccinifères aux vaccinés. L'orateur a cité un nombre considérable d'expériences faites, sous sa direction, par un de ses élèves, qui en a fait l'objet de sa thèse de docteur en médecine.

L'innocuité absolue du vaccin s'est révélée de la manière la plus nette dans toutes ces expériences. Il a été impossible d'infecter aucun animal avec ce vaccin.

M. Kirchner constate que la question de l'identité des bacilles des tuberculoses humaine et bovine n'avait pas été sérieusement étudiée avant la communication de Koch. Depuis lors, elle est à l'ordre du jour, mais les matériaux recueillis ne sont pas encore assez nombreux pour qu'on puisse la trancher. Il résulte néanmoins des données acquises que le bacille humain ne se comporte pas, vis-à-vis du bœuf, comme le bacille des mammifères, et inversement. Un fait remarquable est la différence dans les effets exercés sur le chien par les diverses races de bacilles. Au reste, il n'y a pas si longtemps que les bactériologistes ont appris à distinguer les uns des autres les microbes qui présentent entre eux certaines analogies et une certaine parenté, ainsi que le montre l'histoire des vibrions voisins du bacille cholérique, et celle des microbes acidorésistants. L'identité complète des bacilles humains et bovins n'est pas démontrée par les expériences. Elle ne résulte pas nécessairement non plus de ce fait que la tuberculine produit les mêmes effets chez les animaux tuberculeux, infectés soit par le bacille humain, soit par le bacille bovin. En réalité, la question n'est pas mûre, et il ne serait pas désirable que le Congrès prît actuellement à cet égard, des résolutions définitives.

On a beaucoup parlé du danger de la contamination tuberculeuse par les aliments, notamment par le lait. Ce danger a été très exagéré. En effet, on le sait, la maladie se localise toujours, au début. dans le voisinage du point où le germe a pénétré ; en conséquence, si l'alimentation jouait réellement un rôle considérable dans l'étiologie de la tuberculose chez l'homme, la tuberculose intestinale serait extrêmement fréquente. Tel n'est pas le cas. Si le lait, le beurre, la viande d'animaux tuberculeux

étaient dangereux, la mortalité serait considérable, en raison de la fréquence excessive de la tuberculose du bétail. Les préparations, relatives à la tuberculose intestinale des enfants, et qui à la suite des décisions ministérielles, devaient être mises par les universités allemandes à la disposition du professeur Koch, ont été très rares. La tuberculose intestinale chez les enfants est très peu fréquente.

Il importe de bien établir que la contamination tuberculeuse de l'homme provient essentiellement de son semblable. Tel est le principe qui doit diriger la lutte contre la tuberculose.

M. Czaplewski se prononce contre l'identité des bacilles humain et bovin. Il rappelle les résultats des célèbres expériences de Cohnheim sur l'inoculation dans l'œil du lapin, inoculation qui ne donne de résultats positifs et certains qu'avec le bacille bovin, non avec le bacille humain, et provoque avant tout des modifications particulières dans les reins, analogues à des tumeurs. L'inoculation de crachats tuberculeux aux veaux reste sans effets; au contraire, celle des bacilles bovins les infecte. On ne saurait admettre que les deux types de bacilles soient identiques. Qu'il s'agisse de races ayant acquis des caractères héréditaires particuliers grâce à une longue adaptation à certaines espèces animales, ou bien d'espèces réellement distinctes, ce n'est là, à proprement parler, qu'une question de mots.

M. Pfeiffer insiste sur le côté pratique de la question des tuberculoses humaine et bovine. Il faut se tenir sur le terrain de la prophylaxie. Or, le danger que la tuberculose bovine présente pour l'homme est si minime, que, conformément aux idées de Koch, il convient de faire converger tous les efforts vers la lutte contre la propagation, chez l'espèce humaine, du bacille tuberculeux humain.

M. Chauveau rappelle qu'il y a juste trente-cinq ans aujourd'hui, 5 septembre, il faisait acheter dans une haute vallée des Alpes, où il était en villégiature, les jeunes animaux de l'espèce bovine destinés aux expériences par lesquelles il voulait donner son appui à la thèse de son ami Villemin sur la nature infectieuse de la tuberculose humaine.

Villemin, dans la transmission expérimentale de la maladie, n'avait pu opérer que sur des cobayes et des lapins. On sait avec quel acharnement il fut combattu. On se refusait à considérer les résultats qu'il présentait comme une preuve de la propriété virulente des matières qu'il inoculait à ses animaux. Ce qu'il fallait à ses contradicteurs, c'était des faits d'infection d'homme à homme, faits qu'il n'était donné à personne de produire expérimentalement.

C'est alors que l'orateur pensa à exploiter, pour l'étude de cette grave question, la tuberculose de l'espèce bovine. On la considérait alors, sous l'influence de la grande autorité de Virchow, comme une maladie absolument différente de la tuberculose de l'homme. Tout le monde, l'orateur tout le premier, acceptait l'opinion de Virchow. Villemin seul faisait exception et identifiait complètement les deux maladies.

Mais, identique ou non à la tuberculose humaine, la tuberculose bovine n'en était pas moins une maladie qui se prêtait admirablement à l'étude expérimentale de son étiologie et du rôle que la contagion peut jouer dans sa propagation. Ce qui est impossible d'homme à homme se fait très bien de bœuf à bœuf. Les matières virulentes du sujet malade peuvent être transportées dans l'organisme du sujet sain et leurs propriétés infectieuses peuvent être ainsi déterminées à coup sûr.

M. Chauveau croit ne pas avoir besoin de rappeler les résultats auxquels aboutirent ses expériences. Trois animaux avaient reçu, par ingestion, une certaine quantité de matières en provenance de poumons ou de ganglions de vaches tuberculeuses. Au bout de quelques semaines, ils présentèrent tous à l'autopsie d'effroyables lésions tuberculeuses, tandis qu'un sujet témoin était trouvé parfaitement sain.

La démonstration expérimentale de la transmissibilité de la tuberculose bovine étant faite d'une manière aussi péremptoire, qui aurait pu douter que la maladie similaire, la tuberculose humaine, ne fût également une maladie infectieuse et que les expériences de Villemin n'eussent la signification et la valeur qu'il leur attribuait.

Il semble qu'on ne pouvait tenter davantage et se renseigner sur la valeur de cette autre thèse de Villemin, à savoir que la tuberculose de l'homme et celle du bœuf ne sont qu'une seule et même maladie engendrée par le même virus.

Et alors, quelques semaines après avoir mis en train sa première expérience, M. Chauveau en instituait une autre, tout à fait symétrique, dans laquelle les trois jeunes bovins qui y furent consacrés reçurent, par ingestion, des matières recueillies sur des tuberculeux décédés à l'Hôtel-Dieu de Lyon. Or, ils eurent le même sort que les autres. Tous, à l'autopsie, présentèrent des lésions tuberculeuses plus ou moins généralisées et même ce fut sur l'un d'eux que se rencontra le plus beau type d'infection pulmonaire expérimentale qu'on puisse trouver.

N'était-ce pas là la preuve irrécusable de l'exactitude de la thèse de Villemin sur l'identité des deux tuberculoses?

En tout cas, l'orateur n'hésita pas un instant à conclure contre l'opinion de Virchow. Il a eu plusieurs fois l'occasion de discuter cette conclusion, entre autres au Congrès international de médecine de Copenhague en 1884; il est regrettable qu'il se soit toujours dérobé.

Voilà les expériences initiales, celles de 1868, communiquées à la Société de médecine de Lyon en 1869. Mais, combien d'autres ont suivi! Un certain nombre figurent dans le bilan général dressé dans la lettre de M. Chauveau à M. Villemin, insérée dans la *Gazette hebdomadaire* de 1872. Mais il en reste beaucoup qui n'ont jamais été publiées. Nombre de fois, la variabilité du bacille tuberculeux s'est révélée à M. Chauveau, dans quelques séries. Il a pu se convaincre qu'il aurait pu lui arriver, dans sa première expérience, d'obtenir des résultats, sinon négatifs, du moins assez peu marqués pour se prêter à une affirmation nette et catégorique de la transmissibilité de la tuberculose de l'homme au bœuf. Par une chance heureuse, ses résultats ont été remarquablement positifs. Ils lui donnent le droit de conclure comme il l'a fait — et cette conclusion ne saurait plus être contestée — à la transmissibilité de la tuberculose humaine aux animaux de l'espèce bovine. Ce fait, considérable, avait et a conservé, depuis sa première manifestation, la signification d'une démonstration de la thèse de Villemin sur l'identité de la tuberculose du bœuf et de celle de l'homme.

M. Fibiger pense que M. Kirchner n'estime pas à sa juste valeur l'importance de la tuberculose primaire de l'intestin. Cette maladie n'a pas été observée seulement dans un grand nombre de cas en Angleterre et au Danemark, mais on connait aussi des rapports allemands qui contiennent des données semblables. Heller n'a pas estimé le pourcentage de la tubercule primaire de l'intestin à moins de 37 p. c.; dans ses dernières communications à la Société physiologique de Kiel, il a en outre rapporté qu'il avait rencontré au début de cette année, sur un ensemble de onze autopsies d'enfants de 1 à 15 ans, jusque cinq cas de tuberculose primaire de l'intestin ou du mésentère. V. Hansemann a publié aussi à Berlin des observations identiques et il a communiqué récemment à la Société médicale de Berlin un cas dans lequel l'infection devait être rapportée, selon toute probabilité, à une infection par le lait.

Indépendamment des cas de Wolff, Westenhoeffer a aussi, récemment, communiqué à Berlin un cas de tuberculose primaire de l'intestin et, si je ne me trompe — M. Kossel pourra donner à ce sujet des renseignements —, il a parlé à l'Office sanitaire impérial de huit à dix cas semblables. S'il a une telle liste d'observations, on ne peut réellement pas admettre avec M. Kirchner que la tubercule primaire de l'intestin est si rare qu'on ne peut lui attribuer aucune importance pratique.

M. Loeffler estime que les cas d'infection par le lait sont en réalité très rares.

M. De Jong constate qu'on a entendu, au cours de la discussion, des choses d'un haut intérêt. M. Kossel, tout particulièrement, a relaté des expériences très importantes.

On a acquis au *Kaiserliches Gesundheitsamt*, à Berlin, contrairement à ce qu'a dit M. Koch à Londres, la preuve qu'on réussit bien à infecter le bœuf avec le bacille de l'homme; on réussit même assez fréquemment. Ceci étant établi, il n'y a aucune raison d'attendre, comme le voudrait M. Kossel, pour affirmer l'identité des deux types de bacilles.

Il faut remarquer encore que les conclusions que M. Kossel tire de ses expériences ne sont pas très exactes. Il a provoqué avec *quatre* échantillons du bacille humain la tuberculose généralisée chez le veau. Mais il n'en compte que *deux*, parce que c'est seulement dans deux cas que les enfants qui fournissaient les bacilles sont morts. Mais cette restriction est injustifiée!

M. De Jong n'admet pas qu'il existe, comme le dit M. Perroncito, deux types de tuberculose bovine. Il n'y en a qu'une; les lésions seules peuvent présenter une certaine variabilité. D'autre part, les particularités que peuvent présenter les cultures n'ont ni la constance ni l'importance que M. Preisz semble leur attribuer.

L'orateur constate que M. Lœffler a donné raison à M. Koch. Certes, M. Koch a eu raison d'exiger de nouvelles expériences, et celles-ci ont été réalisées. Seulement, les résultats obtenus, même au *Kaiserliches Gesundheitsamt*, ont démontré l'inexactitude des doctrines de M. Koch, exposées à Londres. M. Lœffler lui-même, d'ailleurs, pense qu'il faut maintenir les mesures prises contre la tuberculose bovine.

Il est certain, M. De Jong a pu s'en convaincre, que les crachats peuvent donner la tuberculose au bœuf. M. Koch reconnaît que le mode d'infection le plus fréquent est l'inhalation. Il faut admettre dès lors, pour ce qui concerne ces cas où les crachats sont dangereux pour le bœuf, qu'il s'agit d'une tuberculose humaine contractée à la suite de l'inhalation de bacilles bovins! Le danger de la contamination par inhalation est, du reste, grave et fréquent dans les étables infectées.

Rien de plus juste que de ne point soumettre aux décisions du Congrès les questions qui sont uniquement du domaine du laboratoire. Mais il est hautement désirable que, se plaçant au point de vue de la prophylaxie, le Congrès proclame la nécessité de parer, par des mesures appropriées, au danger qui menace l'homme du côté de la tuberculose du bétail.

M. Arloing déclare n'avoir à peu près rien à ajouter aux paroles qui viennent d'être prononcées par son co-rapporteur M. De Jong.

Il veut simplement faire remarquer encore une fois qu'il est impossible de comparer de simples impressions avec des faits expérimentaux.

Personne ne peut le dissimuler aujourd'hui, MM. Koch et Schütz ont appuyé leur thèse sur des expériences coûteuses qu'ils ont pu réaliser grâce à la largesse de leur gouvernement.

Il n'est donc pas permis de mettre ces expériences au second plan, pour ne parler que de la rareté de la contagion de l'homme par la tuberculose bovine.

Il faut, au contraire, reconnaître que les deux critères sur lesquels s'est basé M. Koch pour séparer la tuberculose bovine de la tuberculose humaine n'ont pas été confirmés par l'expérience.

D'autre part, il reste acquis *pour tout le monde* que plusieurs cas de tuberculose observés sur l'homme ont été capables d'infecter le veau; de sorte qu'ils proviendraient de la tuberculose bovine, d'après M. Koch lui-même.

En conséquence, si les partisans de la dualité ne veulent pas encore admettre que le bacille humain et le bacille du bœuf dérivent d'un type unique, par des modifications graduelles dans l'ordre morphologique et pathogénique, il ne peuvent méconnaître que le bacille du bœuf est quelquefois dangereux pour l'homme et ils doivent admettre la nécessité de prendre des mesures contre la propagation possible de la tuberculose du bétail à l'homme. Autrement dit, s'ils maintiennent encore en suspens la question théorique, ils doivent céder sur les applications pratiques, sous peine d'être en contradiction avec eux-mêmes.

M. LE PRÉSIDENT WOODHEAD se plaît à reconnaître tout l'intérêt qu'a présenté la discussion. Il constate qu'au cours de celle-ci les opinions tendent graduellement à converger de plus en plus; les deux partis extrêmes entrent dans la voie de la conciliation. En effet, quel que soit le véritable aspect de la question au point de vue scientifique, la plupart d'entre les membres de la section semblent convaincus qu'au point de vue de la pratique, il y a dès à présent plus d'accord qu'on n'en aurait pu soupçonner au début des débats. Il est donc désirable qu'on s'arrête à une résolution susceptible de réunir les votes d'une forte majorité et de représenter ainsi l'opinion de l'assemblée.

M. le président se déclare prêt à soumettre à l'assemblée les propositions qui pourraient parvenir au bureau.

M. GRATIA est d'avis que les questions de principe scientifique ne peuvent se trancher par un vote de majorité; il propose une décision sur la question d'application simplement. D'ailleurs, l'assemblée est trop peu nombreuse pour se prononcer sur un problème aussi important que celui

de l'identité des bacilles qui produisent les tuberculoses humaine et animale.

M. LE PRÉSIDENT WOODHEAD appuie la manière de voir exprimée par M. Gratia. Il ne serait pas raisonnable de trancher par un vote une question scientifique; les questions de cette nature ne sont pas susceptibles de se résoudre ainsi. Il semble donc opportun de décider tout d'abord que l'assemblée, sans se placer au point de vue théorique, se bornera à émettre son avis sur le côté pratique : faut-il, ou non, prendre des mesures en vue de parer au danger possible, pour l'homme, de la tuberculose bovine?

M. le président, en conséquence, croit pouvoir suggérer à tous ceux qui ont l'intention de présenter des propositions, notamment à MM. les professeurs Arloing, Kirchner, Gratia, De Jong, etc., de s'entendre, afin de rechercher les points sur lesquels les opinions pourraient se concilier entièrement et de rédiger ainsi une proposition susceptible de rencontrer l'adhésion unanime, quitte à différer toute décision relative aux points qui ne sont pas encore complètement élucidés.

M. LE PRÉSIDENT soumet à l'assemblée un vœu émanant de divers membres du Congrès, appuyé notamment par trois des rapporteurs : MM. Arloing, Gratia et De Jong, et tendant à maintenir les mesures de prophylaxie contre le bacille bovin. Après quelques remaniements suggérés notamment par M. Kirchner (lequel demande qu'on fasse mention de ce fait que la tuberculose humaine se transmet, dans la grande majorité des cas, d'homme à homme), par MM. Monsarrat et Constant qui demandent que le vœu soit très explicite sur le caractère obligatoire desmesures prophylactiques contre le bacille bovin), par MM. Wassermann et Lœffler (d'après lesquels la tuberculose humaine d'origine bovine est possible sans être fréquente), la proposition des rapporteurs Arloing, Gratia et De Jong revêt définitivement la forme suivante :

« La tuberculose humaine est particulièrement transmise d'homme à homme; néanmoins, dans l'état actuel de nos connaissances, le Congrès estime qu'il y a lieu de prescrire des mesures contre la possibilité de l'infection de l'homme par les animaux. »

M. le président Woodhead exprime la satisfaction qu'il éprouve en constatant l'accord qui s'est établi à la suite de la discussion sur un sujet difficile et complexe. Il remercie l'assemblée et particulièrement les hommes distingués qui ont apporté ici les lumières de leur expérience et parmi lesquels se trouvent des savants tels que MM. Chauveau, Lœffler, Arloing, d'autres encore. Il y a lieu, en outre, et quelles que soient les

décisions prises, de rendre hommage à celui dont les travaux ont été si précieux dans l'étude de la tuberculose, le professeur Koch.

— La séance est levée.

Séance du 7 septembre (matin).

— La séance est ouverte, à 9 $^1/_2$ heures, sous la présidence de M. Arloing (Lyon).

M. Loeffler et M. Grimbert présentent leurs rapports relatifs à la quatrième question : *Unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux.*

M. Grimbert est d'avis que, pour arriver à unifier, il faut d'abord simplifier; aussi propose-t-il, pour le cas spécial de la numération, de remplacer les diverses formules de bouillon, si variables dans chaque laboratoire, par une solution de peptone à 2 p. c. et de ne se servir comme peptone que de celle qui donne la réaction de l'indol avec le coli-bacille.

Il insiste sur la nécessité d'employer des milieux possédant toujours la même alcalinité et se conformerait volontiers à la règle prescrite par le comité de l'*American Public Health Association* en 1898.

Pour la numération, il faut s'en tenir aux plaques de gélatine maintenues vers 20° pendant huit à quinze jours.

On ne peut, pour le moment, imposer un procédé déterminé pour la recherche des espèces pathogènes, mais on pourrait en conseiller quelques-uns qui ont fait leurs preuves, comme, par exemple, le procédé de Chantemesse pour la recherche du bacille typhique, procédé, comme on sait, basé sur l'agglutination.

Enfin, il serait bon de s'entendre sur les caractères des bacilles coli et typhique et de ne réserver ces noms qu'aux microbes présentant *tous* les caractères de l'espèce.

M. Grimbert est à peu près d'accord avec M. Lœffler sur l'ensemble de ses conclusions et, si le Congrès estime qu'il est préférable de substituer l'extrait de viande au bouillon, il acceptera sa décision. Mais il fait néanmoins observer qu'il n'est pas indifférent d'employer l'extrait de viande ou la peptone. L'extrait de viande, riche en produits amidés, peut donner lieu à des réactions secondaires qui ne se produisent pas avec la peptone. C'est ainsi que le bacille coli fait fermenter les nitrates quand le milieu renferme de l'extrait de viande et qu'il ne donne aucun dégage-

ment gazeux quand l'extrait de viande est remplacé par de la peptone. Il faudra donc s'entendre sur ce point.

Il pense aussi que les vingt-quatre ou quarante-huit heures proposées par M. Lœffler représentent un temps bien court pour apprécier la teneur en germes d'une eau et que huit jours au moins seraient préférables.

Quoi qu'il en soit, l'unification des méthodes est nécessaire; sans elle, c'est l'anarchie la plns complète, et c'est justement pour remédier à cet état de choses que le Congrès de 1900 avait demandé de mettre la question à l'ordre du jour de la présente session.

M. Arloing cède le fauteuil de la présidence à M. Gruber, qui donne la parole à M. Bonjean, pour une communication relative à la quatrième question.

M. Ed. Bonjean (Paris). — L'étude des très intéressants rapports de MM. Lœffler, Grimbert et Malvoz ne paraît-elle pas démontrer l'impuissance dans laquelle nous nous trouvons encore actuellement pour résoudre la question de l'unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux, question déjà posée au Congrès de 1900, mais d'une façon plus générale : la discussion avait abouti à la nomination d'une commission qui ne s'est pas encore réunie?

Tout comme en 1900, l'utilité de l'unification des procédés des analyses des eaux me paraît contestable et je pense qu'il serait plutôt fâcheux de donner dans ce Congrès une consécration universelle à des procédés d'analyse bactériologique dont la perfection est loin d'être établie.

L'unification des analyses chimiques des vins, de l'eau, des substances alimentaires qu'invoque à l'appui de sa thèse mon excellent collègue M. le Dr Grimbert, tout en n'étant que peu réalisée, a conduit quelquefois aux pires erreurs, a entretenu des inexactitudes et a souvent engagé l'unification artificielle des produits alimentaires eux-mêmes pour répondre aux exigences des analyses. A chaque instant nous sommes obligés de nous affranchir de ces procédés unifiés bien qu'insuffisants ou de revenir sur des limites imposées d'après leurs résultats.

Je ne citerai qu'un exemple relatif à l'eau.

N'est-ce pas dans un Congrès tenu dans cette ville même, il y a une vingtaine d'années, qu'il a été admis que des eaux renfermant plus de 3 ou 5 milligrammes de nitrates étaient de mauvaise qualité? Ce fait notoirement inexact a pu empêcher nombre d'agglomérations de s'alimenter avec des eaux de sources excellentes renfermant ces nitrates, facteurs de leur épuration par le sol, pour les engager à recourir aux eaux de surface qui n'en renferment pas ou peu. Et nous avons eu autant de mal, sinon plus, pour effacer cette inexactitude qui était devenue quasi

officielle que nous en avons pour enrayer la fausse interprétation des tableaux de classification de la qualité des eaux d'après leur teneur en microbes ou d'après leur composition minérale qui, tableaux d'usage facile servant surtout à abriter la responsabilité d'experts peu exigeants ou incompétents.

Pour éviter de pareilles erreurs, de semblables difficultés, il serait prudent de s'abstenir actuellement de vouloir unifier les procédés d'analyse bactériologique des eaux.

En réalité, le point important, *le but à atteindre*, est d'arriver à donner un avis précis sur la qualité d'une eau; or, les procédés actuels d'appréciation de la valeur hygiénique des eaux basés sur l'étude des données chimiques et bactériologiques, accompagnées des renseignements locaux géologiques et sanitaires, sont suffisants.

C'est la méthode officiellement employée en France, établie par le Comité consultatif d'hygiène publique de France et par son laboratoire, à laquelle se sont ralliés les hygiénistes dont l'autorité en cette matière est incontestable.

A mon avis, c'est faire un pas en arrière que de placer cette question — comme on l'a fait — sur un terrain exclusivement bactériologique, quand de tous côtés, sous une impulsion à laquelle nous croyons avoir quelque peu contribué avec mon excellent maître et ami le professeur G. Pouchet, on a reconnu que l'examen bactériologique était à lui seul, aussi bien que l'analyse chimique isolée, *généralement* insuffisant pour établir la qualité d'une eau.

Sur ce point, d'ailleurs, je pense ne rencontrer aucun contradicteur, puisque la conclusion du professeur Lœffler va même au delà de notre manière de voir.

En effet, notre éminent collègue dit qu' « on ne peut juger de la valeur d'une eau d'après le nombre ou l'espèce des germes ». Cette conclusion nous paraît trop absolue et il y aurait lieu d'y ajouter le mot « généralement » qui réserverait quelques cas exceptionnels, notamment celui de la présence des germes pathogènes.

Pour arriver à ce but, la technique de l'examen bactériologique, les procédés divers pratiqués par de bons bactériologistes donnent des résultats qui ne sont pas aussi imparfaits qu'on tendrait à le propager. Ce qui le prouve, c'est que MM. Lœffler et Grimbert sont satisfaits de leur technique pourtant bien différente l'une de l'autre, puisqu'ils la proposent à l'adoption universelle. M. Malvoz est si satisfait de l'ancienne méthode classique de Koch qu'il n'éprouve pas le besoin d'en changer, et le laboratoire du Comité consultatif d'hygiène de France, que j'ai l'honneur de représenter ici, juge sa technique suffisante, bien que toujours

perfectible, et il est prêt à modifier ses méthodes lorsqu'il lui est bien prouvé et qu'il s'est assuré par lui-même qu'elles donnent incontestablement de meilleurs résultats que les siennes, et je m'élève aujourd'hui, comme en 1900, contre l'unification, parce que je ne crois pas que remplacer le bouillon et la gélatine nutritive classiques, terrains bien connus de tous les bactériologistes, constituant de bons milieux pour une foule de germes des eaux, terrains ayant servi d'assises à toutes les études bactériologiques, surtout en ce qui concerne la culture et la description des germes, je ne crois pas, dis-je, que remplacer ces milieux évidemment mal définis par la solution de peptone à indol de M. Grimbert ou la gélatine-bouillon-peptone salée, ou la gélatine-extrait de viande-peptone additionnée d'albumose agar de Hesse, du professeur Lœffler, ou par tout autre milieu spécial guère mieux défini que les précédents, fasse faire un pas décisif à cette questiun et constitue un perfectionnement tel que le Congrès de Bruxelles de 1903 doive en recommander l'emploi universel.

A ce sujet, je partage entièrement l'avis de mon excellent collègue et ami le Dr J. Binot, chef du laboratoire de microbie générale à l'Institut Pasteur de Paris, un des bactériologistes ayant le plus de compétence en matière de technique et de spécification des germes de toutes espèces, et consulté à ce titre par les laboratoires de tous les pays; le Dr Jean Binot dit ceci : « Aussi bien pour l'examen bactériologique d'une eau « que pour la recherche ou la spécification de germes quelconques, « plus on a de milieux de culture variés sous la main, plus on fait un « grand nombre d'ensemencements, mieux on arrivera à isoler tous les « germes et à les spécifier; il arrive souvent d'isoler un germe patho- « gène sur un milieu qui paraissait impropre à sa culture, alors que les « milieux les plus favorables en apparence échouent. »

Je crois que chacun de nous a déjà remarqué ce fait. A mon avis, un bon bactériologiste n'a pas besoin d'être limité dans ses milieux, ses méthodes, ses tentatives, il arrivera toujours en se donnant le mal nécessaire à faire une numération suffisante et une spécification aussi complète que l'état actuel de la bactériologie le permet, et si l'on devait tenter une espèce d'unification, ce devrait être celle de la description des germes.

En ce qui concerne spécialement la numération, le professeur Lœffler compte les colonies au microscope après deux jours, le Dr Grimbert après huit à quinze jours! Mais pourquoi limiter la durée de cette numération lorsque la liquéfaction ou le développement des colonies imposent *naturellement* cette limite de temps qu'il y a avantage à étendre le plus possible au grand bénéfice de l'exactitude.

Quant à la recherche du bacille typhique *dans les eaux*, il y a intérêt et prudence à mettre concurremment plusieurs procédés en œuvre et l'étude patiente et systématique des colonies sur plaques de gélatine nutritive ordinaire permet d'isoler le bacille typhique souvent mieux qu'à l'aide des procédés spéciaux indiqués jusqu'à ce jour et dont l'engouement pour leur emploi exclusif ne peut s'expliquer que par ceux qui les ont insuffisamment expérimentés *sur les eaux*.

Comme je le disais tout à l'heure, pour donner une appréciation sur la qualité d'une eau, il est indispensable d'effectuer l'analyse chimique très poussée concurrement avec l'examen bactériologique.

C'est ainsi que nous procédons au laboratoire du Comité consultatif d'hygiène de France, et dans ces conditions toutes les déterminations acquièrent de l'importance et permettent d'être interprétées aussi exactement que possible.

Ainsi, la numération des germes qui, lorsqu'elle est examinée isolément, n'a pas grande signification, en acquiert une notable dans certains cas. Les différents procédés employés pour l'effectuer, bien que tous approximatifs, donnent néanmoins dans la pratique des résultats comparables pour laisser toute valeur à l'importance qu'on peut lui attribuer.

La numération est principalement sous la dépendance :

1° De l'état de pureté de l'eau;

2° Des conditions locales dans lesquelles l'eau est recueillie au moment du prélèvement des échantillons;

3° Des soins avec lequels ces échantillons sont prélevés, transportés et conservés jusqu'au moment de leur mise en œuvre;

4° Du milieu de culture que cette eau constitue.

La numération reflète donc ces différents facteurs et avec l'aide des données chimiques, notamment de l'évaluation de la matière organique, de l'oxygène dissous, elle permettra d'associer, d'éliminer et de mettre en évidence ceux ou celui de ces facteurs qui aura eu l'influence prépondérante, ce qui peut être extrêmement utile comme apport à l'ensemble des données qui servent à établir les conclusions.

De même, à un point de vue très général, l'importance que l'on doit attacher à la présence du coli-bacille dans l'eau est indiquée par l'ensemble des résultats des analyses chimique et bactériologique et par les renseignements concernant les conditions locales dans lesquelles se trouvait l'eau au moment où les échantillons ont été prélevés.

Le point essentiel est d'établir si la présence du coli-bacille est due à une cause banale accidentelle et remédiable (poussières atmosphériques, par exemple) ou si elle est due à des infiltrations susceptibles de véhi-

... quelconque des germes dangereux (matières fécales, ... contaminées insuffisamment épurées par le ... linges souillés, eaux d'égout, etc.).

... les résultats des analyses concordent avec les carac... bonne qualité et que la présence du coli-bacille appa... une note discordante dans l'ensemble des résultats, ... que la présence de cette bactérie doit être due à ... laquelle on peut remédier;

... la présence du coli-bacille a un retentissement sur ... l'ensemble des éléments contenus dans l'eau (matière ... attaquée en solution alcaline qu'en solution ... peu forte de chlorures, présence de carbonates alca... constitution géologique; présence d'azote organique, ... etc., nombre élevé des germes d'espèces ... éléments sont affectés, il y a tout lieu d'attacher au ... signification sérieuse et de considérer l'eau qui le recèle ... susceptible à un moment donné de véhiculer des germes ...

... d'examen d'eaux alimentant des agglomérations ... épidémies, on reconnaît au moyen de procédés bacté... d'expérimentation physiologique la présence ... de coli-bacille virulent, de germes pathogènes, il y ... à l'eau qui véhicule ces germes un rôle dangereux. ... étendre plus longtemps sur l'utilité des résultats de ... pour l'interprétation des résultats de l'examen bacté... réciproquement. L'analyse chimique est aussi impuissante ... l'analyse bactériologique à établir la qualité d'une eau, et ... que ces recherches soient concurremment effectuées. ... j'aurai le désir de soumettre à votre approbation ... deux conclusions suivantes :

... n'y a pas lieu actuellement de recommander uniquement un pro... d'unification d'analyse des eaux;

2° En règle générale, il n'est pas possible de donner une opinion précise sur la valeur d'une eau au point de vue de l'hygiène en se basant exclusivement sur les résultats de l'examen bactériologique ou exclusivement sur les résultats de l'analyse chimique.

M. Rabeix dit qu'en proposant au Congrès de 1900 de mettre à l'étude l'unification des méthodes d'analyse bactériologique de l'eau, il n'avait pas pour dessein de voir imposer, aux différentes opérations dont se compose cette analyse, un cadre trop strict et trop restreint. Le but qu'il

croit devoir être poursuivi, est de fournir, aux bactériologistes qui ont à s'occuper de cette question, d'abord un plan général d'analyse et aussi des indications qui leur permettent, à tous, de parler enfin, de ce côté, pour ainsi dire, le même langage et de produire en même temps des résultats comparables.

Et d'ailleurs, dans leurs rapports, M. le professeur Lœffler et M. Grimbert, ont eux-mêmes tenu, tout en indiquant les méthodes qui leur semblaient les meilleures pour certaines parties de cet examen, à laisser pour d'autres une assez grande latitude aux expérimentateurs.

Il existe, en particulier, pour quelques-unes au moins de ces opérations, des causes de divergences d'appréciation si considérables, qu'il paraît nécessaire de les faire disparaître.

M. Rappin ne songe pas à revenir sur l'intérêt qui s'attache à l'étude des germes de l'eau — cette question n'est pas en discussion —, mais, même au simple point de vue de la numération de ces germes, il considère que cette étude possède une réelle importance.

En dehors des organismes pathogènes qu'une eau peut contenir, il n'est pas indifférent qu'elle renferme un nombre plus ou moins grand de germes saprophytes, et considérés, par suite de cette classification, comme inoffensifs. Et, pour appuyer cette opinion, il convient de rappeler les expériences de M. Metchnikoff, nous montrant que l'association de germes vulgaires, tel que la torule blanche, par exemple, au vibrion cholérique, a pu, dans ces expériences, rendre cet organisme plus virulent.

A côté même de ces grands processus pathologiques nettement spécifiques, pouvons-nous dire que la consommation, surtout continue, d'une eau souillée par un très grand nombre de germes saprophytes vulgaires ne peut avoir, de ce fait, une réelle action sur la production de certains troubles digestifs dont, souvent, la cause première nous échappe.

Et pour cette simple opération de la numération avons-nous devant nous une méthode vraiment précise et surtout unique, qui nous permette à la fois de déterminer aussi exactement que possible la teneur d'une eau en germes et de la classer, au moins sommairement, d'après cette teneur, parmi les eaux de qualité plus ou moins acceptable. Il suffira de rappeler ici, à ce point de vue, les écarts considérables que présentent les tables dressées et consignées dans les ouvrages classiques de M. Macé, de Nancy et de M. Miquel.

On doit conclure qu'il y aurait grand intérêt à ce que chaque bactériologiste, dans ses études sur les germes de l'eau, pût faire appel à des méthodes de recherches précises, aussi unifiées que possible, et qui,

serrant le problème de près, lui permettraient d'acquérir une connaissance exacte de cette partie de la bactériologie.

Ces études, poursuivies dans tous les laboratoires, pourraient fournir sur la flore microbienne des eaux des documents d'un très grand intérêt au point de vue de la biologie et peut être aussi de la pathogénie générale.

M. Bordet propose d'émettre « le vœu que chaque chef de laboratoire officiel précise les procédés qu'il emploie pour l'analyse des eaux, les raisons qui ont dicté son choix et le degré d'importance qu'il faut accorder à chacun des renseignements fournis par les recherches. »

— Ce vœu est adopté.

L'assemblée, sur la proposition de M. Calmette, confie à M. Bordet le soin de réunir ces divers rapports et de les résumer pour le prochain Congrès.

Après une discussion à laquelle prennent part MM. Loeffler, Grimbert et Rappin et qui a trait à la valeur de la numération des colonies, à la composition des milieux et à l'utilité qu'il y aurait à unifier les méthodes, la section accepte la conclusion de M. Lœffler, disant que l'analyse bactériologique des eaux a une grande importance, non seulement pour la recherche des microbes pathogènes, mais encore pour contrôler l'efficacité des procédés de purification des eaux.

— La discussion sur la quatrième question est close.

On passe aux communications :

Sur la théorie de la période d'incubation.

Par le Dr C. von PIRQUET.

(D'après un travail des Drs C. von Pirquet et B. Schick de la Clinique des enfants malades du professeur Escherich à Vienne.)

Dans les premiers temps de la sérothérapie, on discutait beaucoup sur les effets nocifs des sérums. Après quelques années d'expérience, on a été à même de prouver que ces accidents n'ont rien à faire avec la valeur antitoxique, qu'ils dépendent de la qualité du sérum injecté en tant que provenant d'une espèce étrangère. D'autre part, l'on a démontré que ces accidents, bien qu'ils puissent apparaître désagréables et menaçants ne produisent jamais de dommages sérieux.

La question de la nature de ces effets restait ouverte ; maintenant que nous connaissons les effets biologiques de l'injection de sérum étranger,

c'est-à-dire la production d'anticorps spécifiques, de précipitines, il y a lieu de reprendre cette question.

Nous avons eu la chance de faire un grand nombre d'observations à ce sujet dans notre service de diphtérie et surtout dans le traitement de la scarlatine par le sérum Moser qui s'injecte à doses de 100 à 200 centimètres cubes.

De ces observations ressort une conception uniforme des accidents sérothérapiques, que nous nommerons la maladie du sérum. Par ce nom général nous voulons mettre en évidence que ces erythèmes ne forment qu'un seul des symptômes typiques.

Voici un tableau de cas choisis qui vous montre les différents degrés de la maladie du sérum depuis les cas les plus bénins jusqu'aux cas les plus graves. (Fièvre, erythèmes, œdème, albuminurie, intumescence des glandes.)

Voici un cas de scarlatine grave : on injecte 100 centimètres cubes de sérum Moser. A partir de la sixième heure se manifeste la chute de la température, premier signe de la résorption. Vous connaissez les effets spécifiques de ce sérum par les publications de Mons, d'Escherich et de Pospischill.

Le maximum de la résorption est atteint après vingt-quatre à trente heures, ce que nous avons pu prouver en examinant l'agglutination du sang de l'enfant injecté; à partir de ce moment, la propriété agglutinante diminue.

L'endroit de l'injection devient complètement invisible. Rien ne révèle qu'il séjourne encore dans l'organisme une substance qui va produire une maladie.

Et voici que brusquement, le neuvième jour, apparaissent la fièvre et l'erythème. Pourquoi ce délai ?

Dans l'infection bactérienne, nous avons toujours cherché l'explication de ce délai, du temps d'incubation, en ce que l'agent infectieux entre dans l'organisme en quantité très minime; il doit se développer dans une certaine mesure de manière à atteindre une limite suffisante pour ébranler l'équilibre de l'organisme.

Mais ici, nous voyons le contraire : l'organisme contient le maximum de la substance pathogène dès le premier moment de l'injection, et les symptômes qui accusent la maladie ne se présentent que quand la concentration a déjà beaucoup diminué.

Je me posais cette question, quand un événement vers la fin de l'année passée me donna la clef d'une nouvelle conception.

Un cas de diphtérie ayant éclaté au service de scarlatine, nous immunisâmes tous les enfants de cette salle; chacun reçut 300 unités antito-

xiques contenues en 2 centimètres cubes de sérum de cheval. C'est une quantité qui ne produit que rarement des accidents. Mais, cette fois, un des enfants commence à pleurer un quart d'heure après l'injection, les lèvres, puis le visage se gonflent, et après quelques heures survient une éruption d'urticaire.

Cet enfant avait reçu, presque deux mois auparavant, une injection de 100 centimètres cubes pour scarlatine grave, et il avait montré, après un temps d'inoculation de sept jours, la maladie du sérum.

Le même organisme réagit donc la seconde fois en quelques heures au lieu de sept jours.

En continuant les observations, nous avons pu constater que ce cas n'était pas une exception, qu'il correspondait à une règle générale ; après une seconde injection, le temps d'incubation est plus court qu'après la première.

Vous voyez sur ce tableau une série de cas, où la première incubation dure sept à douze jours, la seconde n'excède pas un temps variant de quelques heures à six jours.

Cette différence n'avait jamais été remarquée, et c'est pourquoi les auteurs n'ont pas pu trouver de règle générale pour les fièvres sérothérapiques.

Jusqu'à présent on n'avait pas tenté d'expliquer la raison d'être de ce phénomène.

MM. Hamburger et Moro, qui observèrent les premiers la formation de précipitine chez l'homme, émirent alors l'idée que celle-ci avait un rapport avec l'érythème.

Mais ils n'ont pu confirmer qu'il y avait là une relation directe : les symptômes morbides se montrent longtemps avant la précipitine, et d'autre part, il y a des maladies sérothérapiques sans formation de précipitine.

Mais, si la formation de précipitine ne coïncide pas avec le syndrome fièvre et érythème, celui-ci ne pourrait-il pas correspondre à la formation d'autres anticorps que les précipitines ? C'est une hypothèse qui me paraît très vraisemblable pour deux raisons.

De même que la maladie, les précipitines font aussi leur apparition après un temps d'incubation déterminé, et, chose remarquable encore, lorsqu'on réitère l'injection, le temps d'incubation pour la formation de la précipitine est raccourci, comme il l'est pour la maladie.

M. von Dungern est le premier qui ait observé ce fait pour les précipitines, et j'ai pu, avec M. Hamburger, confirmer ses observations.

Nous arrivons donc à une nouvelle conception du temps d'incubation : le sérum d'espèce étrangère n'a pas comme tel une action pathogène sur

l'organisme; il n'acquiert celle-ci qu'à la faveur de modifications que lui impriment certains produits de réaction de l'organisme.

Ces produits de réaction une fois formés, l'organisme peut opérer sa maladie immédiatement, et en outre il conserve la propriété de refaire les produits capables de transformer la matière injectée dans un délai plus court que celui qu'il avait employé précédemment.

Nous avons essayé d'appliquer cette théorie à d'autres maladies et nous avons trouvé beaucoup d'analogies. Je me contenterai de vous en citer deux.

D'abord la vaccination. Vous connaissez tous l'évolution de cette maladie expérimentale : l'endroit de la scarification vaccinale disparaît complètement; après une période latente de plusieurs jours, il apparaît un processus local, puis, presque toujours le huitième jour, arrive une réaction générale.

Mais cette uniformité n'existe qu'après la première vaccination. La revaccination montre des différences et surtout une qui, jusqu'à présent, n'a guère attiré l'attention : toujours, le temps d'incubation entre l'opération et la réaction spécifique est plus court après une seconde vaccination qu'après une première.

Nous avons constaté cette loi dans une grande série d'expériences, dont je vous montre quelques exemples caractéristiques.

Supposons deux sujets. Chez l'un, encore non vacciné, le vaccin arrive à produire les effets généraux le huitième jour; chez l'autre, déjà vacciné antérieurement, les symptômes généraux s'accusent dès le deuxième jour. Serait-il possible d'admettre que le second se trouve avoir dans le sang un produit ayant la même concentration toxique que le premier? Il faudrait admettre alors que l'organisme immunisé est un terrain quatre fois plus propice à l'évolution du virus que l'organisme neuf!

Nous voyons donc aussi dans ce processus que c'est en grande partie la réaction de l'organisme qui modifie la durée du temps d'incubation.

J'ajouterai enfin la réaction de la tuberculine, que nous mettons en analogie avec nos observations sur le sérum. Notez bien que la première injection de 1 centimètre cube de sérum n'est presque jamais suivie de réaction. Mais, chez un organisme qui a déjà passé par le sérum, vous constaterez très souvent l'apparition d'une réaction après l'injection de la même dose.

Cette hypersensibilité commence quelques semaines après la première injection et peut durer pendant des années.

Une série d'observations nous a montré qu'une réaction prématurée et excessive prouve avec certitude que l'organisme avait déjà reçu du sérum,

tout comme une réaction fébrile après injection de tuberculine prouve une infection préalable par le virus tuberculeux.

M. d'Espine fait remarquer que l'albuminurie et les œdèmes observés par M. von Pirquet au bout de dix à quinze jours après l'injection de sérum chez ses malades ne peuvent pas être considérés d'emblée comme des accidents dus au sérum, puisqu'il s'agit d'enfants scarlatineux.

La loi trouvée par l'auteur du cours plus précipité des phénomènes morbides chez les sujets qui ont déjà subi une infection ne peut s'appliquer d'emblée à toutes les maladies infectieuses, comme cela s'observe chez les revaccinés contre la variole. Ainsi, habituellement, la récidive de fièvre typhoïde présente une courbe thermique plus régulière, plus typique que dans la première atteinte. Quoique souvent plus bénigne, elle peut aussi être plus grave.

M. Wassermann dit que les expériences de M. von Pirquet confirment les expériences qu'il a communiquées. Il croit que, si l'explication que M. von Pirquet donne des conséquences secondaires de l'injection de sérum est exacte, on peut employer la méthode Wassermann pour obtenir des sérums ne provoquant pas de pareilles conséquences. Cette méthode consiste en ce qu'on traite des animaux avec du sérum de cheval normal; on mélange le sérum à l'immunsérum, on décante le précipité et on injecte à l'homme le liquide obtenu.

M. Dzierzgowski rapporte qu'il y a quelques années, lorsqu'il s'occupait de rechercher la cause des accidents secondaires dus au sérum antidiphtérique, il a constaté qu'il existe un rapport entre la coagulabilité et la propriété du sérum de provoquer ces accidents. En effet, il résulte des renseignements recueillis alors, que le sérum des chevaux dont le sang ne coagule que lentement et avec difficulté, possède au plus haut degré la propriété de produire ces manifestations. M. Dzierzgowski, dans le but d'étudier ces effets secondaires, s'est injecté fréquemment du sérum de différents chevaux, mais il n'a pas observé les phénomènes signalés par M. von Pirquet. Chez les chevaux, les manifestations dues aux injections de sérum sont très accusées. Ces accidents sont sous la dépendance de la prédisposition individuelle des animaux. Ils peuvent apparaître non seulement à la suite de l'injection à l'animal de sérum d'espèce étrangère, mais même après celle de sérum provenant d'animaux appartenant à la même espèce. Ce fait s'observe notamment chez les chevaux.

M. von Pirquet. — L'albuminurie que nous attribuons au sérum se différencie de la néphrite ou de l'albuminurie scarlatineuse par des caractères bien nets, qui feront l'objet d'une étude spéciale.

L'apparition d'effets visibles du sérum, c'est-à-dire d'une maladie caractérisée, dépend de trois facteurs : 1° d'abord de la qualité du sérum injecté (espèce, individualité, état de santé) ; 2° de la disposition individuelle de l'organisme injecté ; 3° de la quantité du sérum injecté ; en effet, si l'on injecte une grande quantité de sérum, presque tous les individus présentent la maladie : après l'injection de 100-200 centimètres cubes, à peu près 75 p. c. réagissent.

Dans le stade d'hypersensibilité, on peut facilement rechercher si un sérum peut causer des exanthèmes ou non. Ainsi, m'étant préparé moi-même par plusieurs injections, j'ai pu constater que le chauffage du sérum à 60° pendant une heure ne lui enlève pas ses propriétés pathogènes.

Après des injections souvent réitérées l'hypersensibilité diminue, comme c'est le cas pour la tuberculine ; mais cela ne fait pas infraction à la loi de l'incubation raccourcie, les réactions, s'il s'en produit, intervenant immédiatement.

Il n'a pas été possible de constater qu'il existât une relation du temps d'incubation de la maladie du sérum, avec une disposition pathologique de l'individu injecté, par exemple avec le stade de la scarlatine auquel l'injection fut pratiquée.

— La discussion relative à la communication de M. von Pirquet est close.

La section s'occupe du choix des membres de la Commission internationale chargée de déterminer les méthodes de titrage des sérums. A la suite de propositions émanant soit du bureau, soit de divers membres de l'assemblée, sont nommés membres de cette commission : MM. Belfanti, Behring, Bordet, Calmette, Cartwright Wood, Dzierzgowski, Ehrlich, Gavino, Kirchner, Kraus, Loeffler, Madsen, Malvoz, Martin, Massol, Paltauf, Pfeiffer, Roux, Smith, Spronck, Van Ermengem et Wassermann.

M. Calmette, en son nom et en celui de MM. Ehrlich et Loeffler, propose à la première section de voter que la question suivante soit mise à l'étude pour le prochain Congrès et que des rapporteurs soient nommés dans différents pays :

« Rôle des insectes dans la propagation des maladies infectieuses. »

Le bureau propose comme rapporteurs : MM. Schaudinn, Frosch (*Allemagne*), M. Th. Smith (*États-Unis*), P. Manson, R. Ross et Nuttall (*Angleterre*), Malvoz (*Belgique*), Laveran et Blanchard (*France*), Golgi et Grass (*Italie*).

— Cette proposition est acceptée.

— La séance est levée à midi un quart.

Séance du 7 septembre (après-midi).

La séance est ouverte à 2 $^1/_2$ heures, sous la présidence de M. Nuttall, qui donne la parole aux membres inscrits pour des communications :

M. le Dr Foveau de Courmelles (Paris) résume une communication intitulée « la lumière en hygiène ». Il parle de l'action puissante de la lumière sur les germes pathogènes. La lumière peut provoquer la destruction rapide de ces germes quand son intensité est suffisante et sa nature appropriée.

Après avoir cité les nombreux travaux et l'unanimité des bactériologues dans ce genre de recherches, M. Foveau cite ses recherches physiques qui montrent la pénétration profonde de la lumière dans l'organisme, ses recherches thérapeutiques détruisant dans les tissus tuberculeux (cutanés, lupiques) le bacille de Koch, avec son radiateur chimique à arc voltaïque (Institut de France, 24 décembre 1900), et enfin ses recherches bactériologiques, en collaboration avec le Dr P. Barlerin, sur le *bacillus prodigiosus*, avec l'arc, la lumière bleue, la lampe Nernst...

Étude bactériologique sur les vêtements civils « d'occasion » et sur les effets militaires « bons » pour le service.

Par M. le médecin-major E. MANGIANTI,
Professeur d'hygiène militaire à l'école d'application de santé à Florence.

Dans la vie civile, maintes circonstances font circuler des vêtements, déjà portés, qui arrivent d'ordinaire à leurs nouveaux propriétaires, après avoir subi les manipulations du fripier, les essayages de gens d'une santé ou d'une propreté douteuse, demeurés pendus à l'étalage poussiéreux du brocanteur, sinon dans les magasins du mont-de-piété, ce qui ne vaut pas mieux !

Dans les armées, toutes les mutations qui se produisent (changement de corps, libération, réforme ou décès des hommes de troupe) entraînent le versement, dans les magasins régimentaires, de la majeure partie de vêtements où sont compris tous les effets en laine, vrais nids à poussière. Ces effets, classés suivant leur degré de détérioration, sont ensuite distribués aux réservistes, à ceux des hommes de l'armée active qui ont usé prématurément leurs vêtements, et même aux recrues.

Ces divers effets, ainsi remis en usage, contiennent-ils, oui ou non, des germes pathogènes VIRULENTS? Il m'a semblé que cette question, d'un

intérêt si général, constituait une page, encore inédite, de la bactériologie appliquée à l'hygiène pratique.

C'est ce qui m'a décidé à entreprendre des expériences sur quantité d'effets civils et militaires, pour la plupart exécutées en 1898 à l'hôpital militaire de Turin. Je les ai reprises et terminées, l'an dernier, à l'école d'application de santé.

Il ne sera point, je crois, inutile de faire osberver que les animaux (et en particulier les boucous de cobayes) ayant servi à ces expériences avaient été élevés, suivant mes idées, en colonie libre, et je puis dire sous mes yeux. C'est le seul moyen d'avoir toujours sous la main des sujets non seulement sains, mais encore indemnes de tout traitement antérieur. On peut ainsi éviter toute erreur d'attribution et obtenir un mouvement démographique rémunérateur quant à la natalité.

Voici la synthèse des résultats les plus démonstratifs (mort des animaux) de mes expériences :

Effets civils. — Je traite à différentes reprises cinquante-sept animaux (cobayes et souris) avec les poussières extraites de vêtements civils, provenant soit des échoppes de fripiers, soit du mont-de-piété. Vingt-sept de ces animaux succombent à la virulence de quelques espèces de bactéries pathogènes (bien identifiées) contenues dans les poussières de ces habits. (*Voir* tableau explicatif.)

Effets militaires. — Je traite à diverses époques soixante-huit animaux (cobayes et lapins) avec les poussières extraites de soixante-dix vêtements militaires ayant de vingt-deux jours à dix mois de magasinage aux régiments. Dans les mois qui suivent le traitement, quatre cobayes seulement meurent, et encore pour des causes étrangères. Tous les soixante-quatre autres, je les ai sacrifiés par la suite pour exécuter, d'après les ordres du Ministre de la guerre, des expériences sur le poison brut des flèches Somalis. Et à l'autopsie, je les ai trouvés tous dans des conditions normales en ce qui regardait le passé.

Ce résultat, rassurant en ce qui concerne les effets militaires, est dû aux bons soins (réglementaires d'ailleurs) des officiers d'habillement et à l'état de propreté parfaite de leurs magasins placés sous la double responsabilité morale et financière du major et du conseil d'administration.

Par contre, il fait ressortir le danger de la remise en usage aux hasards du trafic, sans précautions, de vieux vêtements, parce qu'ils peuvent contenir, comme nous nous en sommes assurés, des germes pathogènes VIRULENTS.

Aussi est-ce avec confiance que je prends la liberté de soumettre à votre approbation autorisée cette conclusion :

Le Congrès émet le vœu :

Que les pouvoirs publics pourvoient à ce que, dans tous les centres de population, les autorités sanitaires établissent, *et surtout fassent observer*, des règlements protégeant leurs administrés contre les dangers qui peuvent résulter du trafic des vêtements dits « d'occasion ».

— L'assemblée ratifie le vœu formulé à la fin de la communication de M. Mangianti.

Démonstration des plaques de Stüler [1], pour la culture d'anaérobies.

M. Par le Dr L. JACQUÉ.

Cette méthode mérite toute notre attention. Elle remplace parfaitement, pour l'isolement d'anaérobies typiques (l'agent de la fermentation butyrique isolé par Schattenfroh et Grassberger [2] par exemple), l'appareil décrit par ces auteurs. — Les principaux avantages sont : le coût minime, la simplicité et rapidité des manipulations, la possibilité d'observer les plaques à chaque moment (même au microscope à grossissement 60) sans détruire l'anaérobiose.

Ces plaques (non encore décrites par leur auteur) ont à peu près la forme des boites de *Petri* ordinaires, mais retournées; un bord soufflé du couvercle surplombe en plus la rainure circonscrite entre fond et couvercle.

Après refroidissement de la gélatine ou de l'agar dans le couvercle, on retourne la plaque, donne environ 2 grammes de pyrogallol en substance dans le fond, y verse rapidement 20 centimètres cubes de KOH à 10 p. c., ferme la plaque; alors, au moyen d'une pipette, on introduit d'abord 5 centimètres cubes environ de paraffine liquide dans la rainure susdite; puis, en deux ou trois fois (à mesure de l'abaissement du niveau dans la rainure), environ 10 centimètres cubes de KOH à 10 p. c.

Pour éviter, au moment de l'ouverture des plaques, d'éclabousser la surface de culture avec du pyrogallol, on peut introduire, par la rainure, dans l'intérieur de la plaque, l'extrémité d'un mince tube métallique recourbé à angle aigu, l'autre extrémité du tube étant maintenue fermée.

(1) En vente chez Hugershof, à Leipzig.

(2) SCHATTENFROH et GRASSBERGER, « Ueber Buttersäuregährung » (*Arch. f. Hyg.*, Bd. 37, p. 54-103).

Lorsque l'appareil est en place, on ouvre l'extrémité libre; l'égalité de pression s'établit et on peut ouvrir sans danger.

Sur l'ankylostomasie.

Par M. le Professeur PERRONCITO.

M. Perroncito fait l'histoire de la maladie et des recherches qui ont démontré que l'anémie des mineurs, des briquetiers et des paysans, dans beaucoup de contrées chaudes et humides, est produite par les ankylostomes ou par des anguillules. Il passe en revue le développement de ces helminthes ou vers intestinaux, à l'état de parasites et à l'état libre. Il rappelle les expériences faites en vue d'étudier la ténacité de vie des œufs, des larves et des vers parfaits, et dont le but était de rechercher la manière de prévenir et de traiter scientifiquement la maladie, ainsi que M. Perroncito l'a montré dans ses travaux spéciaux de 1880 et dans son livre sur les *Parasites de l'homme et des animaux*. Ses méthodes, et les procédés fondés sur ses expériences ont montré que la maladie pouvait être très efficacement traitée. On peut la faire disparaître des lieux infectés : c'est ce qu'ont montré divers faits bien observés (*voir* le rapport de M. Tóth).

D'autre part, qu'on puisse empêcher son apparition dans les lieux encore indemnes, c'est ce que prouve le fait actuel du Simplon, où le Dr Giuseppe Volante est inspecteur sanitaire; grâce à ses efforts, aucun ouvrier n'a encore été atteint, bien que les conditions y soient très favorables à l'apparition et à la propagande de la maladie des mineurs.

M. Trommsdorff résume une communication sur le pouvoir pathogène pour l'homme du bacille de la fièvre typhoïde des souris.

M. Loeffler émet quelques remarques à ce sujet.

Ueber die Darstellung von Pestserum.

Von Seesanitätsinspector Dr G. MARKL, a. o. Mitglied des obersten Sanitäts-Rathes.

Die Darstellung des Pestserums geschieht in den bisherigen Erzeugungsstätten in Paris, Bern und Annam (Carougeau) mit lebenden Pestculturen. Nur im Lustig'schen Laboratorium in Bombay verwendet man zur Immunisierung der Pferde Nucleoproteide, die man aus von Menschen frisch isolirten Culturen gewinnt.

Nach den Erfahrungen von *Tavel* soll ein wirksames Pestserum nur

durch intravenöse Immunisierung mit grossen Dosen *lebender*, vollvirulenter Pestbacillen zu erzielen sein.

Diese Manipulation kann allerdings vom Standpunkte öffentlicher Gesundheitspflege mit Rücksicht auf die Gefahr, welcher dabei der Operateur und die ganze Umgebung der Erzeugungsstätte ausgesetzt erscheint, nicht für harmlos betrachtet werden. Hat doch erst jüngst *Carougeau* experimentell nachgewiesen, dass die in die Blutbahn von immunisierten Pferden eingeführten Pestbacillen nicht momentan eingehen, sondern sich bis vierzig Stunden lebend und virulent erhalten können.

Aus diesem Grunde dürfte man selbst im deutschen Reiche, welches doch so grosse Verdienste auf dem Gebiete der Serotherapie aufzuweisen hat, von der Darstellung des Pestserums bisher Umgang genommen haben.

Es dürfte Sie daher, Meine Herren, interessieren, wenn ich Ihnen eine Methode mittheile, mittels welcher mir gelungen ist, selbst mit abgetödteten Culturen im staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien ein wirksames Pestsernm von Pferden zu gewinnen, und welche sich auch durch Versuche an Kaninchen als richtig erwiesen hat.

Diese Methode besteht darin, dass die zur Immunisierung verwendete Cultur, also das Ausgangsmateriale für die Darstellung des Vaccins, vor der Anlegung der Massenculturen jedesmal durch eine Ratte oder eine Maus geschickt wird.

Die aus dem Herzblute des verendeten Thieres gewonnene Cultur wird dann unmittelbar in Agarflaschen von grosser Oberfläche verimpft, die bei Zimmertemperatur gewonnenen Culturen werden in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, durch eine Stunde auf 65° C. erhitzt und zur Immunisierung der Thiere verwendet.

Ich hatte in Wien öfters Gelegenheit gehabt zu beobachten, dass, wenn die Thierpassage auf einige Zeit ausgeschaltet wurde und nicht passirte Culturen zur Anwendung kamen, die Wirksamkeit des Serums abnahm, und sich wieder einstellte, wenn die Immunisierung mit frisch passirtem Stamme fortgesetzt wurde.

Man könnte vielleicht einwenden, dass die Schwankungen in der Wirksamkeit des Serums auch durch andere Umstände als die Beschaffenheit der Cultur bedingt waren.

Um dieser Einwendung zu begegnen, habe ich Versuche an Kaninchen angestellt und zwar in der Weise, dass ein Theil der Thiere mit passirter, der andere mit nicht passirter Cultur, und zwar mit genau denselben Dosen und in denselben Intervallen intravenös injicirt wurde.

Durch vorsichtige Steigerung der Dosis ist es mir gelungen, einige

Thiere mehrere Monate hindurch bei bester Gesundheit zu erhalten.

Das Ergebnis dieser Versuche war nun dasselbe, wie bei den Pferden : das Blutserum der mit passirten Culturen behandelten Thiere hatte eine starke präventive Wirkung bei Mäusen und Ratten, während das Serum der anderen Serie ganz wirkungslos sich erwies.

Ich muss noch bemerken, dass diese bisher unbekannte Eigenschaft der Pestbacillen, im abgetödteten Zustande nur dann die Bildung von Schutzkörpern hervorzurufen, wenn sie aus dem Thierkörper frisch isolirt waren, nicht auf den Virulenzgrad zurückgeführt werden kann.

Die Cultur, deren ich mich bedient habe, hatte eine kolossale, konstante Virulenz, die durch Thierpassagen nicht mehr zu steigern war. Zwischen der Virulenz des passirten und des nicht passirten Stammes war durch Thierversuche keine Differenz zu konstatieren.

Ich glaube daher, dass frisch passirte Culturen eine Substanz enthalten müssen, welche für die Production der Schutzkörper sehr wichtig ist, und die als biologisches Product der Pestbacillen während ihres parasitischen Lebens aufzufassen ist.

Durch andauernde saprophitische Lebensweise ändert sich offenbar die Biologie des Pestbacillus derart, dass die genannte Substanz nicht mehr gebildet wird.

M. KRAUS désirerait appeler l'attention sur une question qui n'a pas encore été abordée ici dans la discussion relative à la préparation des sérums. Est-il indifférent, lorsqu'on veut obtenir un sérum destiné au traitement de l'homme, d'employer des microbes qui ont subi des passages? Ou bien les bactéries qui servent à l'immunisation doivent-elles provenir directement de l'homme, sans avoir fait de passages? Tavel dans la préparation de son sérum antistreptococcique, Moser dans celle du sérum antiscarlatineux, se sont placés à ce point de vue et emploient des streptocoques qui n'ont pas subi de passages. Il est probable que les passages par les animaux donnent lieu à une production très active de poisons spécifiques, lesquels provoquent la formation d'antitoxines susceptibles de les neutraliser.

M. MARKL, à la suite de la remarque de M. Kraus, dit ne pouvoir décider si le sérum obtenu à l'aide de cultures pesteuses tuées, et qui est actif pour des rats et des souris, le serait aussi pour l'homme. Cependant, le sérum de M. Markl ne manifestait pas exactement la même activité à l'égard des rats et des souris; cette activité était beaucoup plus forte pour le rat, bien que la culture eût subi des passages à travers la souris.

M. Markl pense que la puissance des sérums obtenus au moyen de cultures qui ont fait des passages doit être attribuée à l'augmentation du

pouvoir toxique des microbes; cette manière de voir concorde avec les recherches antérieures de M. Markl, au cours desquelles il a réussi à améliorer un sérum faiblement préventif, en l'additionnant de sérum antitoxique.

M. Gavino résume une communication relative à la peste bubonique et à la préparation de vaccin antipesteux. M. Gavino s'est servi, pour vacciner les animaux, de cultures tuées par le chauffage de 65° à 70° pendant une heure. L'immunisation obtenue est certaine, mais ne suffit pas à protéger les animaux si on leur injecte ultérieurement des doses très fortes de virus pesteux vivant.

M. Perroncito communique une observation de tœnia nana recueillie par le Dr Vaccino (Piémont). Il s'agit d'un enfant qui a présenté des symptômes d'anémie et d'helminthiase, et qui, traité, a éliminé plus de 1,000 tœnias.

The Apparent Immunizing Value of Attenuated Tubercle Bacilli.

By E. A. de SCHWEINITZ,
Director of the Biochemic Laboratory, B. A. I., Department of Agriculture, and Dean of the Columbian Medical School, Washington, D. C.

The recent attention which has been drawn to the difference in virulence of tubercle bacilli from various animals, and the publication by Behring of the production of immunity to tuberculosis in cattle by the use of tubercle bacilli of low virulence have suggested that if perhaps a little more attention had been given to some work published in December, 1894, there would have been less tendency in some quarters, at any rate to assume an absolute difference between tubercle bacilli obtained from man and those obtained from cattle. The published work of de Schweinitz, Dorset and Schrœder, Ravenel, Nocard and others, have shown conclusively that it is possible to obtain tubercle bacilli, sometimes from the sputum of adults and frequently from intestinal lesions of children, which will produce tuberculosis in cattle when the latter are inoculated subcutaneously, that it seems now almost a waste of time [illegible] question which has been so positively proved. Considering [illegible] numerous cases of accidental infection with bovine tuberculosis in man, and also that monkeys are more readily infected with bovine tuberculosis than with human tuberculosis, and it is well known that [illegible] are more closely allied to man than any other animal, the [illegible] the intercommunicability of bovine and human tuberculosis has been well established. The fact further, that tubercle

bacilli as well as other bacilli become more or less attenuated, depending upon their growth on artificial media outside of the animal body, or upon their cultivation within the animal body, or in other words, the fact that they are easily influenced like other plants by changes in soil and climate, has also been well proven by ourselves and others.

Our work published in 1894, *Medical News*, was the first to show that guinea pigs that had received large doses of attenuated human tubercle bacilli, those bacilli that had largely los their virulence or power of producing disease, were rendered resistent and immune to subsequent inoculation with tuberculous *material of bovine origin*. Further, in 1894-95-96-97-98, cattle and various other large and small animals were injected with frequent doses of attenuated tubercle bacilli and in some cases subsequently tested by inoculation with bovine tubercular material. While the earlier works on the effect of large doses and the apparent immunizing value of attenuated human cultures upon cattle were reported in 1896, Bulletin 13, Bureau of Animal Industry, and in the *Proceedings of the Asssciation of American Physicians*, 1897, the results of the practical tests on some of these animals with tuberculous material have never been recorded, but may be of interest now. The practical treatment of these animals was made for me at the Experiment Station of the Bureau of Animal Industry by Dr E. C. Schrœder.

In one of our earlier experiments begun in 1894, an old cow (285) from a tuberculous herd, which on physical examination appeared to be clearly tuberculous, was given large subcutaneous injections of tuberculin. The first dose used was 25 cubic centimetres and the amounts were gradually increased so that between August, 1895, and October, 1897, when the animal was killed, it had received altogether 19,500 cubic centimetres of tuberculin as much as 1,500 cubic centimetres being given at one time. After four months' treatment with tuberculin the cow seemed to improve considerably. This apparent improvement, however, did not persist and the autopsy when made in 1897, showed a most generalized tuberculosis, all stages of the disease being apparent. If the treatment with tuberculin had any beneficial effects the disease was so far advanced when the treatment was begun that no practical benefit could be secured.

Immunity Tests on Cattle. — On July 26, 1894, cow 217 received an injection in the jugular vein, of 16 cubic centimetres, of a suspension of an attenuated human tubercle culture then in the 17th generation. This injection produced a large swelling at the seat of inoculation but no other evidence of tuberculosis was noted.

On November 28, 1894, this same animal received an abdominal injec-

tion of 6 cubic centimetres of the 23[rd] generation of an attenuated culture. On January 25, 1895, it received an intrathoracic injection of 6 cubic centimetres of unfiltered culture of the 26[th] generation. On March 5, 1895, it received an injection into the right side of the chest of 16 cubic centimetres of the 33[rd] generation of a tubercle culture. Between April, 1895, and July, 1897, the animal received subcutaneous injections of attenuated tubercle culture as much as 2,000 cubic centimetres being at a single injection. Altogether, therefore, it had received one intravenous, two intrathoracic, two abdominal and thirty-nine subcutaneous injections of attenuated tubercle culture. As the animal appeared to be in good health and well on February 22, 1898, it received an injection into the thoracic cavity of 10 cubic centimetres of turbid triturate of a tuberculous gland obtained from a cow. This gland contained many virulent bacilli as proved by inoculation tests. On September 20, 1898, this cow was killed, and postmortem examination showed, it to be free from disease, indicating, therefore, that neither the attenuated human culture nor the bovine material had produced tuberculosis.

Another cow, 297, the offspring of tuberculin cow just referred to, 285, was tested with tuberculin on November 19 and 20, 1894, and found free from disease. On November 24, 1894, it received an injection in the abdominal cavity of 6 cubic centimetres of the 23[rd] generation of a tubercle culture. The temperature as taken for ten days following the injection seemed to indicate no disease. Between January 23, 1895, and July 25, 1895, it received five subcutaneous injections of attenuated tubercle culture, about 250 cubic centimetres being given altogether. In August, 1895, it received an injection of a bovine culture. Beginning again December 2, 1895, it received large subcutaneous injections of attenuated tubercle culture about 13,500 cubic centimetres of the material being given altogether. On February 22, 1898, at the same time that 217 was inoculated, it received an intrathoracic injection of some of the same tuberculous material as that given to 317. Killed on September 20, 1898, when apparently in good condition, the autopsy showed a few tubercular nodules in the udder while the superficial lymph glands, liver, kidneys and spleen were normal. The tubercular lesions appeared to have come from the first inoculation with bovine material.

In April, 1895, two calves were inoculated with smaller doses of attenuated tubercle culture, subcutaneously, two animals with serum from cow 285 which in its turn, as reported, had received large doses of tuberculin, and two animals were reserved as checks. These calves subsequently tested with bovine tubercular material did not show the same amount of resistance as those first inoculated. One of the calves

which had received preventive inoculations of the serum from cow 285 seemed to possess immunity. So far as the records of the check inoculated with bovine material show (these latter records are unfortunately incomplete) the check contracted tuberculosis from which it died in September, 1896, while the preventively inoculated animals had shown considerable resistance. The established immunity was not as good as that obtained in the first experiments. In the first tests several intravenous inoculations as well as subcutaneous were made. In the second set only a small number of subcutaneous inoculations were made.

These experiments on cattle considered in connection with those on guinea pigs showed that as it was possible to vaccinate against bovine tuberculosis by means of tubercle bacilli of human origin, then we are simply dealing with tubercle bacilli of varying degrees of virulence and not tubercle bacilli that are really different from each other. The readiness, as we have shown with which not only human but as may be seen from the records attached, also bovine tubercle bacilli may be attenuated, and the ease with which, according to Nocard, avian tubercle bacilli may be converted into those of a mammalian character, all go to prove the intimate relationship of bacilli obtained from various sources.

Steer 242 was drenched with bovine tubercular material on January 10, 11, 13 and 21, 1902. On February 17, 18 and 26, of the same year, tested with tuberculin a positive reaction was given. On October 6, about nine months after the first drenching, this animal was killed. A few small foci of a tubercular character were found in the mediastinal and in the lymph glands at the entrance of the thorax; otherwise no evidence of tuberculosis.

On November 2, 1901, Bull 223 was inoculated subcutaneously with 10 cubic centimetres of bovine culture 3 (Smith). On January 21, 1903, and April 18, 1902, reactions after tuberculin injections were noted. On October 2, 1902, when the animal was killed, its general condition was excellent. At the seat of inoculation there was a patch of induration about 6 inches in diameter in which were imbedded small abscesses containing a soft cheesy material. The shoulder glands on the side of infection, both deep and superficial, were enlarged and sprinkled with necrotic foci. The mediastinal glands contained numerous necrotic foci. No other lesions of any kind were present.

This animal showed very much less tuberculosis than that found after six weeks in a calf which received subcutaneously, injections of material from tuberculous cultures isolated from children. Compared with the record of another heifer, 284, which had been inoculated with a different virulent bovine culture, a culture that had been isolated from a spon-

taneous case of disease occurring at the Experiment Station, and which showed after eight weeks very generalized tuberculosis, it is very evident that the bovine germ by cultivation loses in virulence and in ability to produce disease just as well as the human bacillus. It becomes attenuated. This is another strong point and emphasizes the influences of environment on the virulence of bovine as well as human bacilli.

Our earlier work and results in this connection have therefore, simply been confirmed by the recent experiments of Mac Fadyean, Behring, Pearson, Gilliland and others.

— La séance est levée à 4 $^1/_2$ heures.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Première question. — *Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques.*

Rapport présenté par M. le Dr J. BORDET,
Directeur de l'Institut provincial de bactériologie et antirabique du Brabant.

La question dont l'exposé fait l'objet du présent rapport continue à susciter, dans les divers laboratoires, les efforts persévérants de nombreux expérimentateurs. Les recherches entreprises ont abouti à la constatation de beaucoup de faits intéressants, et nos connaissances se sont, dans ces derniers temps, notablement enrichies. Mais quels que soient les progrès accomplis, il faut reconnaître que bien des problèmes, posés depuis plusieurs années déjà, et dont l'importance est essentielle, attendent encore leur solution définitive. C'est ainsi que la propriété la plus frappante et la plus remarquable des serums préventifs, celle d'être spécifiques, est loin d'être complètement expliquée. Des théories ont été proposées, mais aucune d'elles ne s'impose, et l'incertitude persiste. Il en résulte que le présent rapport ne saurait consister uniquement en une énumération de faits bien démontrés et d'interprétations incontestables; il faudra considérer aussi, dans une certaine mesure, les hypothèses souvent ingénieuses qui ont été émises, tenter d'en estimer la valeur et le degré de vraisemblance.

Ne pouvant dépasser les limites d'un résumé concis, je ne pourrais songer à citer ici, sans omission, la liste des faits qui ont été mis en évidence. Je ne ferai allusion qu'à ceux dont l'interprétation rationnelle semble dès à présent possible et dont la connaissance apporte des enseignements immédiats et précis. Au reste, sans chercher à traiter toutes les questions qui pourraient prendre place dans le cadre tracé, j'envisagerai seulement les problèmes les plus généraux et les plus importants.

[illegible] séparément, autant que possible, [illegible] antimicrobiens ou anticellulaires, [illegible] ne soit pas aussi tranchée qu'elle [illegible] influence destructive des serums bac- [illegible] par un mécanisme bien différent [illegible] serums antitoxiques. La bactériolyse [illegible] particulier qu'elles exigent non seu- [illegible] spécifique (sensibilisatrice, fixateur, [illegible] de l'alexine (cytase, complément). Les [illegible] réclament pas le concours de l'alexine. [illegible] agglutinines, lesquelles sont pourtant bien, [illegible] substances « antimicrobiennes ». D'autre [illegible] attachent très étroitement aux précipitines, [illegible] non pas sur des éléments figurés, mais sur [illegible] globulines, albumines, caséine, etc.), à l'état [illegible] parfaite, et qui à ce point de vue sont compa- [illegible] d'autres égards, il est vrai, celles-ci semblent se [illegible] précipitines. En effet, le mélange d'une anti- [illegible] qu'elle impressionne ne donne généralement pas [illegible] phénomène visible, la production d'un précipité. [illegible] ne doit pas forcément être considérée comme très [illegible] doute les antitoxines et les précipitines ont-elles les [illegible] une réelle parenté. L'apparition au sein d'un liquide [illegible] trouble provoqué par la précipitine dépend non seule- [illegible] présence de cette dernière, mais d'autres influences encore, [illegible] des conditions de réaction. Une alcalinité un peu exagérée [illegible] le phénomène. Et si aucune opacité ne se montre, peut-on [illegible] avec certitude que la précipitine est restée inactive, qu'elle n'a [illegible] en rien la constitution du milieu? Ne peut-on pas, d'autre part, [illegible] la possibilité d'agglomérations moléculaires trop peu volumi- [illegible] pour être optiquement décelables? Bref, on n'est pas autorisé à séparer d'une manière absolument tranchée les antitoxines d'avec d'autres principes actifs des serums, tels que les précipitines.

Bien entendu, ces réserves ne doivent nullement nous empêcher d'employer la terminologie actuelle, indispensable à la précision du langage et à la désignation exacte des diverses propriétés des sérums que l'on considère. Cette nécessité de distinguer s'impose d'autant plus que l'on peut obtenir des sérums actifs vis-àvis d'une même culture microbienne, et qui pourtant ne sont pas identiques. Deux sérums antidiphtériques pourront différer en ce que l'un sera plus antitoxique qu'antimicrobien sensibilisateur l'autre ayant des qualités inverses. Dans le même ordre

d'idées, j'ai montré qu'on obtient facilement, en injectant à un animal d'espèce A du sang défibriné d'espèce B, un sérum doué de plusieurs propriétés fort diverses : ainsi, le sérum d'un lapin traité par le sang de poule est hémolytique pour les globules de poule, agglutinant pour ces mêmes éléments, précipitant pour le sérum de ce même animal ; il est en outre antialexique, c'est-à-dire antitoxique et, de plus, anticoagulant.

Considérons en premier lieu le groupe des sérums antitoxiques, auxquels appartiennent les sérums actifs soit contre des poisons microbiens (tétanos, diphtérie, etc.) ou d'origine animale (sérum antivenimeux de Calmette, sérum de Camus et Gley, Kossel, neutralisant le sérum d'anguille) végétale (sérums antiricinique, antiabrique d'Ehrlich), soit contre des diastases (sérums antiprésurant de Briot, Morgenroth, antifibrinferment de Bordet et Gengou, antitryptique d'Achalme, etc.). Dans cette catégorie rentrent encore les sérums que j'ai obtenus en 1899 et 1900, et qui s'opposent à l'influence destructive exercée sur les hématies ou les microbes soit par des sérums neufs, soit par des sérums spécifiques (propriété antialexique, antisensibilisatrice). Par exemple, un lapin injecté de sérum de poule fournit un sérum qui neutralise l'alexine de ce dernier animal.

Beaucoup d'auteurs, notamment Ehrlich, admettent que les antitoxines sont constituées de toutes pièces par l'organisme lui-même, qui les forme au dépens de ses propres matériaux et les élabore en réponse à l'injection de toxines. D'après ces auteurs, les antitoxines seraient des corps absolument différents des toxines, n'ayant rien de commun avec ces dernières. D'autres observateurs, au contraire, estiment que les antitoxines représentent simplement des toxines modifiées par l'organisme, métamorphosées plus ou moins profondément. Cette dernière opinion ne me paraît guère plausible : elle se heurte en effet à plusieurs objections graves, sur lesquelles M. Ehrlich a fort bien insisté. D'abord il n'y a pas de rapport strict entre la dose de toxine qu'on injecte aux animaux et la quantité d'antitoxine que ceux-ci élaborent ; après une saignée, l'antitoxine peut se renouveler, même si l'on a cessé les injections de toxine. Ensuite, le pouvoir antitoxique existe souvent, peu développé il est vrai, mais incontestable, dans le sérum des animaux neufs ; ainsi, MM. Roux et Martin ont montré, dès 1894, que le sérum des chevaux neufs possède une certaine propriété neutralisante vis-à-vis de la toxine diphtérique, et depuis cette époque, beaucoup d'exemples similaires sont venus confirmer cette donnée. Ces diverses objections prennent plus de valeur encore si l'on fait entrer en ligne de compte les raisons d'analogie, tirées de l'étude des sérums antimicrobiens et anticellulaires ; une théorie relative à la nature des antitoxines n'est valable qu'à condition

de pouvoir s'appliquer aussi aux agglutinines, aux sensibilisatrices, etc. Si l'on soumet un cobaye à une seule injection de 1 centimètre cube de sang de lapin, on trouve que ce cobaye, au bout de trois semaines, possède une quantité d'hémolysine capable de détruire un volume relativement très grand de sang de lapin; il est bien difficile d'admettre que la sensibilisatrice proviendrait des globules injectés. En outre, en élaborant la sensibilisatrice, l'organisme met en œuvre un moyen de rendre ces globules plus sensibles à l'action de son alexine, substance normale et physiologique qu'il possédait avant toute intervention. N'est-ce pas là un indice que la sensibilisatrice, dont le rôle est si corrélatif de celui de l'alexine, doit, comme cette dernière, provenir exclusivement de l'organisme lui-même? Cette conclusion s'impose d'autre part d'une manière formelle, car on a pu déceler, chez les animaux neufs, normaux, l'existence de véritables sensibilisatrices agissant sur les cellules ou les microbes à la manière des sensibilisatrices spécifiques. J'en ai fait connaître un exemple net (le sérum de cheval neuf sensibilise le vibrion cholérique à l'action de l'alexine de cobaye), et MM. Ehrlich et Morgenroth en ont pu retrouver d'autres, nombreux et bien démonstratifs. M. Malvoz a montré même que certaines sensibilisatrices normales (sérum de chien) sont absolument comparables à celles des sérums spécifiques, ayant comme celles-ci la propriété de faire absorber l'alexine par l'élément considéré (bactéridie charbonneuse). On le sait, la propriété agglutinante est, elle aussi, souvent bien accusée dans les sérums normaux. Il ne semble donc pas, en résumé, que l'on puisse admettre, au point de vue de la nature chimique, l'existence d'une filiation entre la toxine et l'antitoxine. Suivant toute vraisemblance, l'antitoxine est un produit antagoniste formé au dépens des matériaux de l'organisme, sans participation d'éléments provenant des molécules toxiques elles-mêmes.

Comment les antitoxines agissent-elles? L'opinion presque unanime aujourd'hui est que ces substances modifient les poisons dont elles sont l'antidote. En d'autres termes, ce n'est guère en le rendant plus résistant que l'antitoxine protège l'organisme contre la toxine, c'est bien plus en réagissant sur cette dernière, c'est en annihilant, par une action directe, ses propriétés nocives. Cette conclusion résulte de diverses recherches bien démonstratives, parmi lesquelles il faut citer notamment celles de MM. Martin et Cherry. Ces expériences, qui datent de quelques années déjà, sont trop connues pour qu'il soit nécessaire de les exposer; elles se résument en ceci : si l'on tente de faire passer, à travers certains filtres, d'une part du sérum antivenimeux, d'autre part du venin, on constate que l'antitoxine est retenue, tandis que le venin franchit l'obstacle et se retrouve dans le liquide filtré. Mais si, au préalable, on

mélange l'antitoxine au venin, on voit que celui-ci ne filtre plus; tout se passe donc comme si les molécules toxiques étaient désormais rivées aux molécules antitoxiques, et retenues par conséquent comme ces dernières. L'idée que l'antitoxine réagit directement sur la toxine s'est d'ailleurs imposée avec force dès qu'il a été possible d'éliminer des expériences l'organisme vivant, de le remplacer par des cellules sensibles au poison, et d'instituer ainsi des essais *in vitro*. Par exemple, l'injection aux animaux de la leucocidine de Vande Velde, fournie par le staphylocoque, permet d'obtenir une antileucocidine, dont on peut étudier *in vitro* les effets, le réactif sensible étant le leucocyte. Les expériences si connues de M. Ehrlich sur la ricine et l'antiricine, etc., ont été fertiles en renseignements. Cette conclusion que l'antitoxine s'unit à la toxine peut donc être considérée comme acquise, d'autant plus qu'elle est en parfaite harmonie avec les données relatives aux autres substances actives des sérums; en effet, on le sait, les agglutinines, sensibilisatrices, précipitines, etc., se fixent sur les éléments qu'elles impressionnent. Mais on a tenté d'aller plus loin et de préciser les lois suivant lesquelles s'opère l'union de la toxine avec l'antitoxine. Tout d'abord, ces deux éléments se combinent-t-ils en proportions fixes, suivant des équivalents strictement définis, à la façon dont un acide monobasique réagit sur un alcali? Ou bien une molécule d'une des matières peut-elle fixer un nombre variable de molécules de l'autre? Si la première hypothèse est exacte, le produit de la neutralisation sera toujours le même, apparaissant régulièrement avec ses caractères et sa composition immuables, dans tous les mélanges de toxine et d'antitoxine, quelles que soient les proportions respectives. Si la seconde est vraie, on pourra concevoir au contraire la possibilité de composés divers, peut-être nombreux, et représentant de la toxine plus ou moins complètement saturée d'antitoxine; il sera dès lors logique de présumer que, suivant la quantité d'antitoxine qu'on ajoute à la toxine, on obtiendra soit un complexe représentant le poison partiellement saturé d'antitoxine (toxine incomplètement neutralisée), soit un composé constitué de toxine dont les affinités pour l'antitoxine sont entièrement satisfaites. Entre ces deux extrêmes, toxine libre, toxine saturée, des termes intermédiaires pourraient s'intercaler, la neutralisation comportant plusieurs degrés. Corrélativement, il est fort naturel d'admettre encore que la molécule toxique perdra son pouvoir nocif d'autant plus complètement, qu'elle aura fixé plus de molécules antitoxiques, que la saturation, en d'autres termes, sera poussée plus loin. Si celle-ci est suffisante, toute toxicité disparaîtra; si elle reste partielle, l'effet toxique ne sera ni annulé, ni aussi puissant qu'à l'origine : la toxine sera atténuée, la molécule étant incomplètement saturée

par le contrepoison. Pour obtenir le même degré d'atténuation, il faudra naturellement mélanger toujours la toxine et l'antitoxine suivant le même rapport.

On saisit l'intérêt de cette question si l'on cherche à connaître la constitution des mélanges renfermant, pour une quantité relativement forte de toxine, une dose d'antitoxine trop faible pour que l'activité du poison soit complètement abolie, et si, en même temps, on tente de comprendre les propriétés manifestées par de semblables mixtures. D'après la première hypothèse, un tel liquide doit contenir de la toxine combinée, donc inactive, et de la toxine libre, certaines molécules toxiques s'étant emparées de l'antitoxine présente, les autres restant intactes. Suivant la seconde supposition (proportions variables) l'antitoxine, au moment où le mélange est effectué, se répartit sur la totalité des molécules toxiques, de manière à les saturer toutes, mais d'une manière incomplète; d'après cette conception, la liqueur ne renferme ni toxine libre et active, ni toxine entièrement neutralisée ; on y trouve uniquement de la toxine atténuée, d'autant plus affaiblie que l'antitoxine est plus abondante. En résumé, suivant qu'on adopte l'hypothèse de la combinaison en proportions immuables, ou celle de l'union d'après des rapports variables, on sera conduit à attribuer à un même mélange (formé de toxine et d'une dose insuffisante de contrepoison) deux compositions bien distinctes. Or, de pareils mélanges peuvent présenter cette remarquable propriété, mise en évidence par MM. Buchner, Roux et Vaillard, d'être toxiques pour certaines espèces animales, d'être, au contraire, inoffensifs pour d'autres. Ce fait s'expliquerait malaisément si l'on admettait, en se ralliant à l'idée de la combinaison en proportions immuables, que le liquide renferme une certaine dose de toxine libre. Il se conçoit facilement, au contraire, si l'on accepte, conformément à l'hypothèse des proportions variables, que le mélange ne contient plus que de la toxine atténuée. Par définition, l'atténuation est chose relative, ce qui est atténué pour un organisme pouvant être encore dangereux soit pour un animal différent, soit pour un animal de même espèce, mais qui a été débilité et sensibilisé par une infection antérieure (telle que l'infection cholérique dans les expériences de MM. Roux et Vaillard).

La notion de la combinaison suivant des proportions variables, facilite beaucoup, on le voit, la compréhension des faits. Elle se prête également fort bien à l'explication d'un phénomène assez inattendu, découvert par M. Ehrlich. La dose minima mortelle d'une toxine étant au préalable exactement déterminée, supposons qu'il soit nécessaire d'ajouter à cent doses mortelles de cette toxine une quantité A de sérum antitoxique,

pour obtenir une mixture dont la toxicité soit entièrement abolie, dont l'injection ne produise aucun accident quelconque. Bien entendu, la dose A d'antitoxine est juste suffisante à opérer cette neutralisation complète : le liquide est inactif, mais ne contient pas d'antitoxine en excès. Préparons maintenant un liquide contenant encore A d'antitoxine, mais renfermant cette fois cent et une doses mortelles de toxine. Si l'on admet que la toxine et l'antitoxine se combinent par équivalents bien définis et constants, on doit prévoir que cette mixture tuera l'animal injecté, car elle contient un excès de toxine égal à une dose mortelle. Or, il n'en est rien, l'animal n'éprouve que des troubles très légers. On peut même préparer des mélanges renfermant pour A d'antitoxine, une quantité de toxine très notablement supérieure, sans que la mixture obtenue tue les animaux ; l'injection ne provoque que des troubles non mortels, faibles si l'excès de toxine est minime, plus graves si cet excès est notable. Ce phénomène peut être exprimé très simplement comme suit : étant donné un volume assez grand de toxine, contenant même un multiple fort élevé de la dose minima mortelle, on peut n'employer qu'une quantité relativement faible d'antitoxine (bien inférieure à celle que l'on aurait prévue d'après la notion des équivalents), si l'on cherche, non pas à neutraliser complètement la toxine, mais simplement à « émousser » suffisamment son activité pour que l'animal injecté ne meure pas. Au contraire, si l'on désire rendre le mélange totalement inoffensif, il faut y faire entrer un volume d'antitoxine remarquablement fort, et qui semble hors de proportion avec le précédent. On comprend, sans qu'il soit nécessaire d'insister, que l'hypothèse de l'union en proportions variables rend aisément compte du phénomène. Une dose d'antitoxine qui ne suffit pas à saturer complètement la toxine, et qui donc ne saurait abolir totalement son activité, peut suffire à l'atténuer en satisfaisant partiellement les affinités de toutes les molécules toxiques que le liquide contient. Celui-ci est encore nocif, mais le poison, affaibli dans une certaine mesure, ne tue plus, les troubles qu'il provoque étant d'autant plus légers qu'il a fixé plus d'antitoxine; bref, on conçoit qu'un liquide contenant uniquement de la toxine atténuée puisse être moins dangereux que s'il renfermait, à côté de poison complètement neutralisé, une certaine dose de toxine intacte.

On le sait, M. Ehrlich interprète le phénomène qu'il a découvert, d'une manière tout à fait différente. Il admet que l'antitoxine et la toxine se combinent suivant un rapport invariable. Pour expliquer l'accroc que son phénomène fait subir à cette loi des équivalents fixes, M. Ehrlich suppose que la composition des poisons étudiés est fort complexe : on y trouve plusieurs substances vénéneuses. L'un, très actif, c'est la toxine proprement dite. Un autre, moins dangerêux, est la toxone. La molécule

de toxine et celle de toxone absorbent des quantités égales d'antitoxine. A ce point de vue, les deux substances se valent. Mais la toxine est supérieure à la toxone en ce qui concerne l'énergie de l'affinité; en effet, la toxine est plus avide d'antitoxine que ne l'est la toxone. Pour rendre le poison absolument inoffensif, il faut y introduire une dose d'antitoxine capable de neutraliser complètement et la toxine et la toxone. Mais si un semblable mélange est additionné d'une quantité supplémentaire de poison, la nouvelle toxine, ajoutée de la sorte, s'emparera de l'antitoxine précédemment combinée à la toxone; celle-ci est déplacée, elle est remise en liberté. En d'autres termes, si dans de l'antitoxine on met quelques doses mortelles de poison en plus qu'il n'en faudrait pour avoir un mélange exactement neutre, on obtient un liquide qui ne renferme pas de toxine libre; on y trouve, il est vrai, de la toxone non combinée, mais celle-ci étant relativement peu dangereuse, l'injection à l'animal est tolérée.

En réalité, l'exposé qui précède est simplifié, car M. Ehrlich a dû, pour que la théorie fût entièrement conforme à l'expérience, attribuer au poison une composition fort compliquée. Si cette conception se bornait à impliquer l'existence dans un poison déterminé, tel que le poison diphtérique, de plusieurs matières distinctes et vénéneuses à des degrés différents, il n'y aurait pas grande objection à lui opposer, bien que la réalité des toxones notamment ne soit nullement prouvée. Mais il faut renouveler la même hypothèse à propos de toxines et d'antitoxines variées, car le phénomène d'Ehrlich s'observe communément. En outre, il faut admettre non seulement que ces diverses toxines sont toutes complexes, mais encore que leurs constituants respectifs manifestent dans tous les cas, vis-à-vis des antitoxines, des affinités inégales. Il faut donc accumuler les hypothèses, et cela uniquement pour pouvoir déclarer que la loi de la combinaison suivant des équivalents immuables est satisfaite. Mais cette loi ne s'impose pas; aucune preuve expérimentale ne nous invite à croire qu'elle régit les réactions qui prennent cours entre la toxine et l'antitoxine, et l'on ne voit pas bien pourquoi M. Ehrlich juge indispensable de la faire intervenir et la considère comme un axiome.

J'ai tenté de soumettre la question à l'étude expérimentale et recherché, dans des essais qu'il serait trop long de résumer tous, comment s'opère la réaction d'une antitoxine (sérum antialexique) avec une alexine capable d'hémolyser énergiquement des globules rouges bien sensibilisés à son action. J'ai pu me convaincre de ce que la loi des proportions fixes n'est pas applicable à ce cas. Le mélange d'une grande quantité d'alexine avec une dose d'antialexine notablement trop faible pour enlever complète-

ment au liquide son pouvoir hémolytique ne se comporte nullement comme s'il contenait, à côté d'alexine bien neutralisée, un excès d'alexine intacte, en d'autres termes, comme s'il représentait simplement une dilution étendue d'alexine active dans un liquide neutre. Tout se passe, au contraire, comme si la forte dose d'alexine mise en jeu avait été, dans sa totalité, légèrement atténuée, conformément à la notion des proportions variables, sans qu'aucune portion en ait été complètement neutralisée. Ainsi, une pareille mixture est encore capable, en raison de l'abondance de l'alexine, de détruire un grand nombre de globules rouges. Mais il ne provoque jamais l'hémolyse qu'avec une remarquable lenteur (indice de l'atténuation), même si la quantité d'hématies qu'on y mêle est très faible. Par contre, un volume égal d'un liquide par lui-même inerte (sérum chauffé quelconque), mais auquel on a ajouté une très petite quantité d'alexine active, détruit très rapidement les globules s'ils sont peu nombreux, mais est impuissant à les hémolyser (en raison de la pauvreté du liquide en alexine) s'ils sont très abondants. Il est dès lors impossible, on le voit, d'admettre qu'une dose insuffisante d'antialexine, ajoutée à un sérum alexique, transforme ce liquide, comme le voudrait la loi des équivalents définis et constants, en un mélange d'alexine complètement neutralisée et d'alexine intacte : s'il en était ainsi, les deux liquides soumis à l'épreuve auraient les mêmes propriétés.

*
* *

La seconde question à envisager à propos des antitoxines est celle de leur nature et de leur origine. La constitution chimique de ces matières est restée très mystérieuse. Mais sans être aussi exigeant, sans prétendre dévoiler en ce moment la structure moléculaire de ces substances, on pourrait, se contentant de renseignements qui paraissent plus faciles à recueillir, tenter de retrouver dans l'organisme normal, avant toute immunisation, les matériaux qui devront, lorsqu'on pratiquera les injections du poison, servir à la formation des antitoxines. Quels sont les organes ou les cellules qui les fournissent? Grâce à quel mécanisme l'animal parvient-il à produire dans son sang, quel que soit le poison mis en jeu, des antitoxines toujours spécifiques et qui, par conséquent, semblent toujours différentes? Ce problème de la spécificité est le plus énigmatique; c'est celui dont la solution offrirait le plus haut intérêt. Celle-ci est encore bien incomplète; néanmoins, les recherches entreprises ont permis à l'un des savants les plus autorisés dans les questions d'immunité, M. Ehrlich, d'émettre une théorie, dont le retentissement a été considérable, et qui non seulement précise l'origine des antitoxines,

mais encore fait comprendre clairement la raison d'être et la cause de leur spécificité. Bien que cette théorie soit fort connue, je devrai la résumer brièvement, pour rechercher ensuite si la base expérimentale en est solide, et si les arguments qui l'appuient sont rigoureux et convaincants.

Réduite à ce qu'elle a d'essentiel, la théorie d'Ehrlich peut s'exprimer succinctement comme suit : Les toxines dont l'injection aux animaux est susceptible de provoquer l'apparition d'antitoxines, ont toutes ce caractère commun qu'elles se fixent sur les cellules. Bien plus, c'est précisément cette combinaison qui explique la toxicité de ces matières. Celles-ci, s'unissant à certains éléments chimiques du protoplasme, sont par le fait même incorporées dans la cellule et peuvent y exercer bientôt leur funeste influence. Chaque toxine rencontre ainsi, dans la cellule impressionnée, l'élément chimique approprié qui la reçoit en quelque sorte, et auquel elle se soude. Cet élément chimique, appelons-le récepteur. Bien entendu, les récepteurs seront différents suivant la nature des toxines mises en jeu. Si la quantité de toxine introduite n'est pas trop considérable et n'amène pas la mort de la cellule, celle-ci tend à reprendre sa composition normale et par conséquent à reformer le récepteur dont la toxine s'est emparée. La réaction cellulaire dépassant le but, celui-ci est reproduit en quantité exagérée et surabondante. La cellule se débarrasse de l'excès qui quitte le protoplasme, se répand dans les humeurs et se retrouve notamment dans le sang. Donc, le sang contiendra une matière identique au récepteur dont la cellule est normalement douée. Par définition, cette matière est capable de s'unir à la toxine considérée, de saturer ses affinités, d'en prévenir en conséquence la fixation par la cellule sensible. Cette matière, cet excès de récepteur, c'est l'antitoxine. En d'autres termes, si mettant en jeu les affinités d'une toxine on prend quelque chose à la cellule, celle-ci réagissant très vivement rend au centuple ce dont on l'a dépouillée, répandant ainsi dans les humeurs de quoi désarmer le poison, en satisfaisant son avidité dès qu'il envahit l'organisme. Il est clair que la théorie explique fort bien la spécificité des antitoxines, puisque les diverses toxines trouvent dans les éléments cellulaires des récepteurs différents.

A première vue, cette élégante conception, d'une lumineuse clarté, et qui réduit la production des antitoxines au jeu presque inévitable d'un réglage cellulaire assurant l'intégrité permanente de la constitution chimique, se montre empreinte d'une simplicité si attrayante et si persuasive, qu'elle conquiert immédiatement toutes les sympathies. Mais elle implique nécessairement, comme conséquence directe, l'affirmation d'un fait : l'antitoxine est identique à la substance qui, dans la cellule

sensible, absorbe le poison. Ce fait est essentiel dans la conception; somme toute, en l'énonçant, on résume l'hypothèse toute entière. Il est superflu de dire qu'il n'est pas expérimentalement prouvé; s'il l'était, la théorie ne serait plus discutable, son exactitude serait démontrée. Seulement, à l'époque où elle fut formulée, il n'y avait — en dehors même des preuves concluantes qu'on ne saurait vraiment exiger — aucun indice tangible, aucune présomption résultant des faits connus, qui plaidât en faveur d'une similitude quelconque, d'une analogie de composition entre l'antitoxine et l'élément cellulaire qui réagit avec le poison. Il n'y en a pas davantage aujourd'hui. La théorie est donc, essentiellement, une vue de l'esprit, un système ingénieux, mais créé de toutes pièces. L'imagination l'a inspirée, bien plus que la discussion raisonnée des faits : elle ne résulte pas de considérations suggérées par l'expérience. Voilà de quoi refroidir quelque peu notre enthousiasme. Mais suivons les développements de l'idée et examinons les arguments.

D'abord, que la toxine se combine à la cellule sensible, c'est un fait qui apparait comme possible et même vraisemblable et qu'on pourrait fort bien, en attendant des preuves expérimentales définitives, accepter jusqu'à nouvel ordre. Il expliquerait, par exemple, très clairement pourquoi les sérums antitoxiques sont beaucoup moins efficaces lorsqu'on les injecte après la toxine (Roux et Vaillard), même lorsque l'intervalle de temps qui sépare les deux injections n'est pas long (Donitz). Le poison contracterait rapidement sa combinaison avec le récepteur et le remède arriverait trop tard. Cette notion a paru démontrée, lorsque MM. Wassermann et Takaki ont montré qu'*in vitro* le cerveau du cobaye, qui est fort sensible au tétanos, fixe la toxine tétanique. A vrai dire, la preuve a perdu beaucoup de sa valeur depuis que divers expérimentateurs ont fait voir que cette toxine pouvait être absorbée par des matières qui n'ont rien de commun avec la substance cérébrale, telles que la poudre de carmin (Stoudensky). Quoi qu'il en soit, si la démonstration n'est pas irréfutable, tout au moins l'hypothèse que le poison s'unit à certains éléments cellulaires ne suscite pas d'objections graves. On peut d'ailleurs l'accepter, cela va sans dire, sans se rallier aucunement aux idées de M. Ehrlich relatives à la nature des antitoxines, à leur identité avec les récepteurs. Si les cellules qui s'empoisonnent fixent la toxine, en d'autres termes, la consomment, elles doivent nécessairement protéger, par le fait même, leurs congénères, les cellules de même nature, mises désormais, grâce au sacrifice des premières, à l'abri du danger. L'élément intoxiqué joue ainsi, en apparence, le rôle d'antitoxine, sans qu'on puisse conclure aucunement à une identité de composition entre cette dernière et le récepteur. On ne peut guère s'étonner de ce que la bouillie

de cerveau broyé, mélangée à la toxine, la rende inactive; il n'en résulte pas que cette bouillie renferme de l'antitoxine. Bien plus, les expériences récentes montrent qu'elle n'en contient pas, conformément à l'idée exprimée par M. Metchnikoff et par M. Marie. Jamais un mélange neutre de toxine et d'antitoxine ne redevient spontanément toxique; c'est le cas, au contraire, comme l'a montré M. Danysz, pour le mélange toxine-bouillie cérébrale; la fixation par les cellules n'est que temporaire et, bientôt, le poison diffusé se retrouve dans le liquide. D'autre part, si les récepteurs cérébraux étaient identiques à l'antitoxine, celle-ci, ajoutée au mélange toxine-bouillie, ne saurait leur enlever le poison dont ils se sont emparés. Elle les en dépouille cependant — M. Besredka l'a démontré — et les cellules qui ont perdu leur toxine redeviennent capables d'en fixer de nouvelles quantités. Au reste, même si, dans une mixture de toxine, cerveau broyé et antitoxine, l'effet de la bouillie venait s'additionner exactement à celui du contrepoison pour annuler l'activité du poison, ce fait ne plaiderait pas davantage, répétons-le, en faveur de la théorie d'Ehrlich. Des microbes ou des globules sensibles, d'une part, une antiagglutinine de l'autre, sont capables d'enlever ses propriétés à un liquide chargé d'agglutinine. Ira-t-on conclure que le microbe ou le globule possèdent de l'antiagglutinine?

D'ailleurs, la théorie ne découle pas d'une manière très directe ni très nécessaire des faits observés par son auteur lui-même, et ceci va me permettre d'entrer dans quelques détails complémentaires. M. Ehrlich a vu que si l'on conserve longtemps de la toxine diphtérique, elle perd spontanément une bonne part de sa toxicité. Ce savant appelle toxoïde cette toxine altérée. Mais il a vu aussi que, tandis que la toxicité baisse, la faculté de fixer l'antitoxine reste intacte. Ces deux propriétés de la toxine, celle d'être vénéneuse, celle de s'unir à l'antitoxine, sont donc indépendantes et dissociables. Rien ne s'oppose, si l'on tient à schématiser (cela n'a ni grand avantage, ni inconvénient sérieux lorsqu'il s'agit de substances dont la constitution est inconnue), à ce que l'on explique, ou pour parler plus exactement, à ce que l'on exprime le fait en disant que les deux propriétés ont leur siège dans des groupements différents de la molécule toxique, la faculté d'absorber l'antitoxine résidant dans un groupement dit « haptophore », le pouvoir toxique dans un groupement « toxophore ». On pourrait, dès lors, supposer fort naturellement que c'est ce dernier seul qui s'unit à la cellule sensible. Quand la toxine vieillit, ce groupement s'altère ou se détruit et la toxine n'a plus prise sur l'élément cellulaire, tout en gardant son groupe haptophore et restant ainsi capable de saturer l'antitoxine. On ne pourrait s'étonner de ce qu'une toxine transformée en toxoïde, et qui n'est plus toxique, puisse encore,

quand on l'injecte, provoquer la sécrétion d'antitoxine. Nous savons bien, en effet, que diverses substances de toxicité nulle ou inappréciable, introduites dans l'organisme, y font apparaître des anticorps (caséine, globulines, etc.).

Eh bien, cette traduction du phénomène, si simple et si naturellement suggérée par les faits, n'est pas du tout celle que M. Ehrlich adopte. Pour lui, la toxine qui vieillit garderait à la fois, dans leur intégrité, la faculté de s'unir à l'antitoxine et celle de se souder à la cellule sensible, ces deux combinaisons étant réalisées exclusivement par le groupe haptophore. Quel est alors le rôle du groupement toxophore, présent dans la toxine intacte, détruit dans la toxoïde? Comment se figurer l'empoisonnement de la cellule par la toxine? D'après M. Ehrlich, le groupe haptophore s'unissant aux récepteurs cellulaires, assurerait l'incorporation et le séjour, au sein de la cellule, de la molécule toxique entière; il servirait d'introducteur au groupe toxophore, dont il permet la pénétration; celui-ci, désormais en relation intime avec le protoplasme, exerce bientôt sur lui sa néfaste influence; il en résulte que, sans le concours du groupe haptophore, le groupement toxophore serait impuissant. Tel est l'un des points les plus importants de la théorie.

Tout cela est bien singulier. Puisqu'il l'empoisonne, le groupement toxophore entre évidemment en réaction avec le protoplasme et doit manifester, à son égard, certaines affinités. Pourquoi dès lors ne pourrait-il opérer tout seul, s'unir à la cellule sans le secours de ce groupe haptophore qui, par lui-même, est inoffensif? Il y a là une complication bien inutile.

Mais cette hypothèse bien inattendue, dont on chercherait en vain la base expérimentale, a une raison d'être; elle n'en a, à la vérité, qu'une seule : il n'y a pas moyen de s'en dispenser si l'on commence par émettre, *a priori*, et sans présomption motivée, cette idée préconçue que la cellule sensible fabrique elle-même l'antitoxine, en d'autres termes, que l'antitoxine n'est qu'un récepteur toxophile surproduit et déversé dans les humeurs. Il faut bien alors, naturellement, que la combinaison de la toxine soit avec l'un, soit avec l'autre de ces deux éléments (antitoxine, récepteur cellulaire) que l'on déclare identiques, soit l'œuvre d'un même groupement dit haptophore. Voilà comment s'élève l'édifice.

Mais suivons l'évolution de la théorie. Il est arrivé que les données expérimentales, loin de confirmer l'idée que la cellule sensible produirait l'antitoxine, l'ont plutôt battue en brèche. Ces données ont été bien exposées et coordonnées par M. Gruber il y a un an et demi environ; j'en citerai une : M. Vaillard a montré que la poule est tellement réfractaire au poison tétanique qu'on peut impunément lui en injecter des

... sang toxique pour d'autres animaux.
... toxiques intracérébrales, qui a
... constatation de faits de haut intérêt, a
... de centres nerveux eux-mêmes. Or,
... très comparable à ceux de MM. Roux
... la toxine diphtérique) qu'une dose infime
... dans le cerveau de la poule, lui donne le
... la poule est due simplement à ce qu'une
... du reste, empêche la toxine injectée
... jusqu'aux centres nerveux. Mais la poule sécrète
... conséquent, celle-ci est élaborée sans aucune
... nerveuses.

... sensibles dans la production des antitoxines ne
... M. Ehrlich, il faut le reconnaître, a fait
... que les récepteurs qui fixent la toxine,
... seulement dans la cellule sensible, mais aussi
... différentes. Dès lors, celles-ci seraient également
... ultérieurement leurs récepteurs, de fabriquer
... immédiatement, cette transaction fait
... mutilée, une bonne part de son intérêt,
... la cellule productrice. A ce point de vue, la
... Mais une autre déduction surgit immédiate-
... sensible A n'est plus nécessairement identique
... d'antitoxine, il n'y a plus aucune raison
... de A soit forcément identique à celui de B.
... motif disparaît de croire que la toxine s'unit à A
... par l'intermédiaire exclusif du même groupe
... affinités propres du groupe qui empoisonne, le
... peuvent maintenant entrer en scène. Admettons, si
... groupe haptophore s'unit à la cellule qui fait l'antitoxine,
... que le groupe dangereux, le toxophore, se combine à la
... Ajoutons qu'en vieillissant, conformément à l'hypothèse
... comme la plus naturelle, la toxine conservant l'hapto-
... le toxophore et corrélativement cesse d'atteindre l'élément
... d'être vénéneuse. On le voit, nous pouvons revenir à l'inter-
... la plus simple, abandonner en même temps l'explication com-
pliquée de M. Ehrlich, désormais inutile, d'après laquelle le groupement haptophore se soudant à la cellule vulnérable, y permettrait l'incorporation de la fraction toxique de la molécule. La concession que M. Ehrlich a faite en ne considérant plus comme un dogme le rôle antitoxique de la cellule sensible, a éliminé du coup tout le système, relatif au mécanisme

de l'empoisonnement, et qui formait une partie importante de la théorie. Celle-ci est un échafaudage dont il suffit de retirer une pièce pour que l'écroulement se propage. Remarquons au surplus qu'après avoir suivi les méandres de ce long raisonnement, nous ne connaissons rien de plus qu'au départ, nous savons seulement ce que l'expérience nous a enseigné. Exprimons-nous donc en langage ordinaire et répétons simplement ce que dit l'expérience : la toxine (il s'agit spécialement ici de la toxine diphtérique) est délicate, elle s'altère facilement; des modifications légères suffisent pour émousser beaucoup sa toxicité; mais d'autre part, le pouvoir de fixer l'antitoxine est une caractéristique plus stable et qui résiste mieux à ces influences altérantes. Conservée depuis longtemps, et devenue inoffensive, la molécule a gardé assez de sa constitution première pour que son injection provoque l'apparition de l'antitoxine. Elle se comporte alors comme de la caséine qui n'est pas toxique non plus et dont l'introduction dans les tissus donne cependant lieu à la formation d'un anticorps. Il est vraisemblable, en outre, que tous ces anticorps sont élaborés par la même catégorie de cellules. Pourquoi supposer qu'un organe fabriquant facilement et couramment des anticorps actifs contre des matières non toxiques, s'abstiendrait d'accomplir la même tâche si par hasard la substance injectée était dangereuse pour d'autres éléments de l'organisme, notamment pour les cellules nerveuses?

Voyons maintenant ce qui reste de la théorie. Les renseigements qu'elle promettait sur l'origine des antitoxines, sur le mécanisme de l'empoisonnement, sont nuls. Ce qu'elle affirme encore, sans démonstration aucune, c'est que la cellule d'ailleurs inconnue qui sécrète l'antitoxine, accomplit cette tâche en se bornant à surproduire les éléments chimiques (récepteurs) dont la toxine s'est emparée. Que vaut cette idée? Elle vaut ce que vaudrait n'importe quelle autre; elle est d'ordre spéculatif. Peut-être est-elle vraie; peut-être ne l'est-elle pas. Ce qu'on doit en dire, c'est qu'il sera temps de la prendre en considération quand on aura fourni, soit une preuve, soit simplement un argument sérieux, de source expérimentale, plaidant en sa faveur.

On a songé à invoquer à son profit le fait que l'injection aux animaux d'un mélange neutre de toxine et d'antitoxine n'a pas comme conséquence la sécrétion d'antitoxine. On interprète cette donnée en disant que la toxine, s'étant déjà saturée de récepteurs (antitoxine), ne touche plus à ceux des cellules vivantes, lesquelles, par conséquent, n'ont aucune raison de les surproduire; donc, le récepteur cellulaire est identique à l'antitoxine. Voilà l'une des grandes preuves; elle ne me paraît pas résister à l'examen. Somme toute, le fait que nous signalons, fort naturel et que le bon sens peut prévoir, est conciliable avec toutes les

...ication quant à une analogie possible ...e. Tout le monde admet naturellement ...maux provoque une réaction consistant ...est qu'elle produit dans les cellules, en ...que l'on peut qualifier de récepteurs, une ... probablement et qui joue le rôle d'exci-... l'antitoxine doit logiquement avoir pour ...sformer la toxine au point que sa présence ...al; s'il n'en était pas ainsi, le travail de l'or-...miné, l'excitation n'étant jamais supprimée. ...antitoxine est donc un liquide inerte; pour-...encore lorsqu'on le lui présente? La besogne ...a recommencerait-il, et cela pour faire subir à ...on précisément identique à celle qu'elle vient ...? Et, d'autre part, est-il nécessaire, pour que ...xine le pouvoir d'atteindre les récepteurs, qu'elle ...cepteur? Je ne vois aucune raison de l'admettre : ...ent qu'on l'affirme.

... sécrétion des antitoxines reste donc mystérieux, et ...ité, en particulier, demeure une énigme. La théorie ...t pas l'esprit, mais il faut reconnaître qu'on n'a pas ... à sa place. La tentative que l'éminent pathologiste ...der la question était audacieuse; elle représente un ...ble; elle mérite l'intérêt qu'elle a suscité. Mais, si habile-...e qu'elle soit, cette théorie ne semble pas être l'expression ... J'arriverai à la même appréciation à propos des sérums ... ou cytolytiques, auxquels l'hypothèse a été également ... On doit conclure qu'en pareille matière il vaut mieux, s'abs-...out système général préconçu, donc forcément arbitraire, ... exclusivement à la recherche patiente des faits expérimentaux. ...e qui concerne, par exemple, l'origine cellulaire soit des anti-... soit des agglutinines et anticorps divers, c'est uniquement par ... expérimentale que des observateurs tels que MM. Pfeiffer et Marx, Wassermann et Takaki, Metchnikoff, Deutsch, d'autres encore, ont abordé ... problème. Les recherches relatives aux antitoxines sont loin d'être achevées, mais déjà M. Metchnikoff, de même que M. Calmette, M. Besredka, ont pu mettre en lumière cette notion préliminaire que les phagocytes sont, dans les cas observés, capables d'absorber les poisons et de protéger ainsi le reste de l'organisme. L'avenir viendra peut-être confirmer cette prévision, à coup sûr logique et raisonnable, que les phagocytes, dont le rôle est si essentiel dans la défense contre les élé-

ments figurés, interviennent encore, par la sécrétion de substances actives, dans la protection contre les poisons ou matières étrangères solubles qu'on introduit dans l'organisme.

* * *

Me bornant à l'exposé de ces notions toutes générales relatives aux antitoxines, je passerai immédiatement à l'étude de la bactériolyse et de la cytolyse. Tous les observateurs admettent aujourd'hui intégralement les notions que j'ai fait connaître en 1895, à propos des sérums bactériolytiques (*choleraserum*), en 1898, lorsque j'ai obtenu les sérums hémolytiques spécifiques, et d'après lesquelles la destruction des microbes ou des cellules par les immunsérums appropriés résulte du concours de l'alexine, répandue dans le sérum des animaux neufs comme dans celui des vaccinés, et de l'anticorps spécifique ou sensibilisatrice que les vaccinés possèdent en abondance. On le sait, l'alexine se détruit à 55°; on peut donc, par le chauffage, en dépouiller le sérum spécifique, qu'on réduit ainsi à sa sensibilisatrice; on peut ultérieurement rendre de l'alexine à ce sérum (lui restituer en même temps l'énergie destructive qu'il venait de perdre) en l'additionnant simplement de sérum neuf non altéré par la chaleur. En se vaccinant contre un élément quelconque, l'organisme, sans rien changer à l'alexine qu'il possédait déjà, se borne à produire une substance (sensibilisatrice) dont le rôle est de diriger spécifiquement sur cet élément, tout en la rendant plus intense, l'activité destructive de l'alexine.

Mais si l'accord est complet tant qu'on se borne à énoncer les lois générales, la controverse surgit dès qu'on entre dans les détails et qu'on tente d'expliquer l'intimité des phénomènes.

Je viens de le rappeler, l'anticorps spécifique se comporte comme s'il rendait spécifiquement les éléments figurés appropriés (microbes, cellules) beaucoup plus sensibles à l'action délétère de l'alexine. Or, comme M. Gruber l'avait indiqué pour les microbes, comme MM. Ehrlich et Morgenroth l'ont fait très nettement voir pour ce qui concerne les hématies, la sensibilisatrice a la propriété de se fixer énergiquement sur l'élément qu'elle impressionne. J'ai montré de plus que celui-ci, dès qu'il absorbe la sensibilisatrice qui lui convient, acquiert par le fait même le pouvoir (qu'il ne possédait pas antérieurement ou dont il n'était que faiblement doué) de s'emparer de l'alexine présente avec beaucoup d'énergie et d'en dépouiller le liquide ambiant. Il résulte de ces données que la sensibilisatrice joue effectivement un rôle d'intermédiaire assurant l'union de l'élément sensible avec la matière toxique pour

... sensible peut même n'être ni un ... a montré qu'on peut obtenir des ... substances chimiques, caséine, albu- ... etc., et qui, par leurs propriétés, sont ... sensibilisatrices antérieurement étudiées. ... de trait d'union, est schématisé d'une ... MM. Ehrlich et Morgenroth. D'après ces ... agit parce qu'elle possède deux pôles d'affi- ... groupements moléculaires, elle s'unit à l'élément ... exemple. Par l'autre, elle se combine à l'alexine; ... forcement en relation intime avec le globule, ... en jeu un autre de ses groupements molécu- ... zymotoxique; on le voit, d'après cette idée, l'alexine ... au globule, mais bien à la sensibilisatrice.

... de prouver expérimentalement que la sensibili- ... autant il est malaisé de montrer qu'elle se com- ... dernière proposition est du reste en désaccord ... de MM. Ehrlich et Morgenroth. A la tempéra- ... mélangés au sérum hémolytique approprié le ... sensibilisatrice, sans fixer l'alexine; d'autre part, à la ... laboratoire, les matières sont, nous le savons, toutes ... ces deux substances étaient combinées l'une à l'autre ... ordinaire, il faudrait admettre qu'elles se séparent ... le liquide; or, une dissociation provoquée par le ... le fait remarquer M. Gruber, chose peu vraisemblable. ... passe, d'autre part, comme si l'hypothèse d'une combinaison ... l'alexine et la sensibilisatrice était inexacte. Si elle était vraie, on ... prévoir que si l'on ajoute à un sérum neuf alexique une sensibili- ... quelconque A, celle-ci s'emparera d'une partie tout au moins de l'alexine; cette partie, en conséquence, ne pourra détruire des éléments qui, en raison de leur nature, ne peuvent être impressionnés par la sensibilisatrice A, et que l'on introduit ultérieurement dans le liquide. Or, l'expérience infirme cette prévision. Elle montre que, dans de telles conditions, le rôle empêchant de la sensibilisatrice A est nul; l'alexine se comporte comme si cette dernière était absente; en effet, elle se laisse complètement absorber par les éléments qu'on lui présente et qui, indifférents à l'anticorps A, ont été traités au préalable par leur sensibilisatrice appropriée B ou C. Rien donc ne dénote l'existence d'une liaison ... entre l'alexine et la sensibilisatrice A : si l'on cherche à ... avancée par MM. Ehrlich et Morgenroth, on obtient un résultat négatif.

Bien entendu, il y aurait moyen d'échapper à cette conclusion : il suffirait de recourir, mais sans aucun souci cette fois de la vraisemblance, à de nouvelles hypothèses. On pourrait imaginer, par exemple, que la combinaison entre l'alexine et la sensibilisatrice existe réellement, mais qu'elle est fort instable lorsque la seconde affinité de la sensibilisatrice, celle qu'elle manifeste vis-à-vis de l'élément sensible (globule, par exemple) n'est pas satisfaite. Le fait d'être déjà unie au globule exalterait, chez la sensibilisatrice, l'avidité pour l'alexine. Par conséquent, l'anticorps B ou C, uni à l'élément qu'il impressionne, parviendrait à enlever à la sensibilisatrice A l'alexine que celle-ci avait accaparée. On le conçoit, on ne pourrait user sérieusement de cette logique décevante, qui permettrait, sans nulle difficulté, de donner régulièrement à une expérience quelconque une interprétation radicalement contraire à celle qui s'en dégage naturellement. Il suffirait de déclarer, suivant les besoins de la cause, que telle affinité tantôt s'affaiblit, tantôt s'exagère, tantôt reste constante. Par exemple, en d'autres circonstances, on pourrait, sans aucune preuve encore, recourir à l'hypothèse opposée, admettre que le fait d'être au préalable combinée à l'alexine augmente chez la sensibilisatrice l'affinité pour l'élément sensible. Ce serait le jeu des affinités complaisantes ; ce serait, avec le dédain de l'argument expérimental, le règne de l'arbitraire et capricieuse fantaisie. Bien entendu, MM. Ehrlich et Morgenroth ne sauraient prendre à leur compte l'objection peu raisonnable que je viens d'évoquer. Ils le pourraient d'autant moins qu'elle serait en contradiction complète avec l'interprétation qu'ils désirent appliquer à un phénomène observé par MM. Neisser et Wechsberg et dont je dirai quelques mots.

Ces savants ont vu que si l'on prépare un mélange de microbes et d'alexine, il faut, pour obtenir l'effet bactéricide maximal, ajouter la sensibilisatrice en dose assez exactement déterminée. Si l'on en met trop peu, l'effet sensibilisateur est naturellement insuffisant. Mais, chose remarquable, si l'on en met trop (sans augmenter en proportion la dose d'alexine), on nuit encore à l'énergie de la bactériolyse. En conséquence, il semble bien qu'il existe une dose optimale de sensibilisatrice, ni trop faible, ni trop forte, rendant aussi effective que possible l'influence délétère d'une quantité déterminée d'alexine. Bref, la sensibilisatrice doit, pour bien agir, intervenir en volume convenable, en rapport avec celui de l'alexine présente. Cette notion d'une dose optimale rappelle les observations déjà anciennes de Salimbeni et de Mesnil concernant l'agglutination. Ces savants ont observé que pour agglutiner au maximum une certaine quantité d'émulsion microbienne, il ne faut pas exagérer la dose d'agglutinine mise en jeu; sinon, l'agglutination obtenue est moins

forte. Ce phénomène n'est pas facile à expliquer clairement; peut-être n'en soupçonne-t-on pas, actuellement, la véritable interprétation. Quoiqu'il en soit, MM. Neisser et Wechsberg ont proposé la suivante : lorsqu'on met en jeu un volume trop fort de sensibilisatrice, celle-ci n'est pas totalement absorbée par les microbes, dont la capacité de saturation est limitée; donc, une certaine partie de la matière active reste libre dans le liquide. Que fait alors l'alexine, substance qui, d'après MM. Ehrlich et Morgenroth (aux idées desquels MM. Neisser et Wechsberg se rallient) manifeste une réelle affinité pour la sensibilisatrice? On le devine : une fraction de l'alexine s'unit à la sensibilisatrice combinée aux microbes, une autre, à la sensibilisatrice libre; cette seconde portion ne peut concourir à la destruction des microbes, puisqu'elle n'entre pas en relation directe avec ces derniers. Bref, l'excès de sensibilisatrice nuit à la bactériolyse précisément parce qu'elle détourne des microbes une certaine quantité de l'alexine présente. Remarquons-le en passant (je le faisais prévoir plus haut), il n'est pas question, dans cette interprétation, d'admettre que l'union de l'élément impressionné avec la sensibilisatrice augmente l'affinité de celle-ci pour l'alexine. L'explication de MM. Neisser et Wechsberg est fort ingénieuse, et l'on peut regretter que ces savants n'aient pu en fournir la preuve expérimentale. Leur dialectique est habile mais bien hasardée : ils se sont bornés, pour conclure que leur idée était exacte, à démontrer très rigoureusement que d'autres interprétations, différentes de la leur, étaient contredites par les faits et ne pouvaient être acceptées. Mais ce raisonnement par exclusion ne saurait remplacer une démonstration positive. Comme l'a fait remarquer très justement M. Levaditi, ce qu'il faudrait prouver, c'est que le liquide, dans les conditions de l'expérience, renferme de la sensibilisatrice unie non à des microbes, mais à de l'alexine, et doit en conséquence avoir conservé des propriétés bactéricides pour des microbes normaux de même espèce. Or, la vérification nécessaire de cette conséquence directe n'ayant pas été fournie, l'hypothèse manque de contrôle. Il faut remarquer, d'autre part, que le phénomène de Neisser et Wechsberg ne se constate pas si, au lieu de mettre en jeu des microbes et des serums antimicrobiens, on opère sur des globules et des serums hémolytiques. Il en résulte que, suivant toute probabilité, la cause du phénomène est bien plus inhérente à la nature propre et particulière de l'élément sensible soumis à l'expérience, qu'aux propriétés générales des serums eux-mêmes : on le sait, les divers serums antimicrobiens ou anticellulaires sont absolument analogues et obéissent aux mêmes lois. Je pense, en résumé, que l'opinion ci-dessus exposée est certes intéressante, mais qu'elle ne saurait prendre rang dans la science à titre de vérité démontrée.

Somme toute, rien ne porte à faire croire que la sensibilisatrice s'unit à l'alexine. Je conclus, jusqu'à nouvel ordre, et conformément aux résultats immédiats des expériences, que cette combinaison ne se réalise pas. Au contraire, l'absorption de l'alexine par les éléments (microbes, globules) traités au préalable par une sensibilisatrice appropriée, se dénote très aisément et s'opère avec une frappante activité. Or, comme nous savons, d'autre part, que le même élément non sensibilisé ne montre pour l'alexine qu'une affinité nulle ou très faible, nous dirons que la sensibilisatrice modifie l'élément de manière à lui faire acquérir le pouvoir de fixer directement l'alexine avec beaucoup d'énergie. Elle agit comme un mordant. Quelle est au juste la modification imprimée à l'élément? On l'ignore. Est-ce une coagulation de certains principes constitutifs? Les hypothèses ne serviraient qu'à déguiser l'imperfection de nos connaissances. Cette modification est-elle définitive, ou bien l'élément pourrait-il revenir à son état primitif si on parvenait à le débarrasser de la sensibilisatrice qu'il a fixée? Sans qu'on puisse trancher la question, cette seconde supposition, au moins dans certains cas, semble être confirmée, mais d'une manière encore bien indécise, par une expérience curieuse de MM. Ehrlich et Sachs. Le sérum de bœuf, chauffé au préalable à 55°, ne détruit naturellement pas les globules de cobaye, puisque le chauffage l'a privé de son alexine, mais il se comporte comme s'il les sensibilisait à l'action du sérum frais (alexine) de cheval, lequel, employé seul, se montre fort peu actif. S'agit-il vraiment d'une sensibilisatrice? On n'en n'a pas la preuve irrécusable, mais on peut l'admettre. Dans une première expérience, on observe une hémolyse bien nette quand on prépare un mélange, en proportions convenables, de globules de cobaye, de sérum (préalablement chauffé) de bœuf et de sérum frais de cheval. Mais, d'autre part (expérience II), mettons des globules en contact avec du sérum de bœuf; au bout d'un certain temps, centrifugeons, décantons le liquide surnageant pour en séparer les globules Ceux-ci, additionnés ensuite de sérum de cheval, ne s'y détruisent pas. Voici, semble-t-il, l'explication la plus probable : il s'agit d'une sensibilisatrice peu active (c'est une sensibilisatrice de sérum normal), dont les affinités pour les globules sont exceptionnellement faibles et qui corrélativement s'en détache facilement. Dès lors, elle n'est capable d'agir que si elle se trouve dans le liquide à un état de concentration suffisante (expérience I). Dans la seconde expérience, les globules ont été, il est vrai, en contact avec la sensibilisatrice (sérum de bœuf) et ont pu en absorber une ce rtaine dose. Mais comme on les en sépare ultérieurement et qu'on les plonge dans un nouveau liquide (sérum de cheval), où cette sensibilisatrice

n'existe pas, ils la laissent diffuser et perdent corrélativement leur sensibilisation, revenant ainsi à leur état primitif. Cette interprétation se concilie fort bien avec les observations de divers savants, notamment de M. Landsteiner, de M. Morgenroth, d'après lesquelles des globules chargés de sensibilisatrice peuvent la laisser échapper (même si celle-ci est puissante) au moins partiellement, s'ils baignent dans un liquide privé de cette matière. Pareille constatation a été faite par MM. Eisenberg et Volk à propos des agglutinines et des microbes.

* * *

Je n'ai fait allusion jusqu'ici (sauf à propos de l'expérience ci-dessus rappelée) qu'aux sensibilisatrices spécifiques, d'une si remarquable puissance, qu'on obtient en soumettant les animaux au traitement immunisant. Mais si la propriété sensibilisatrice est considérablement plus efficace, en même temps que beaucoup plus spécifique, chez les animaux vaccinés, on sait aujourd'hui que les animaux neufs la possèdent également, à un degré toutefois beaucoup plus faible. Ordinairement peu actives, notamment chez les lapins et les cobayes, ces sensibilisatrices normales sont chez certains animaux et vis-à-vis de certains éléments, assez puissantes pour qu'on puisse les déceler facilement. J'ai montré que le sérum de cheval neuf sensibilise le vibrion cholérique à l'alexine du cobaye. MM. Ehrlich et Morgenroth, qui ont beaucoup étudié ce sujet, ont signalé de nombreux exemples analogues. M. Malvoz a montré qu'il y existe dans le sérum de chien neuf une sensibilisatrice qui impressionne notamment la bactéridie charbonneuse avec une telle puissance, qu'elle lui communique le pouvoir de fixer très énergiquement l'alexine. Elle est donc entièrement comparable, par ses caractères, aux sensibilisatrices spécifiques.

L'existence de sensibilisatrices (comme aussi celle d'agglutinines) dans les organismes neufs soulève un problème important. Les organismes peuvent s'immuniser contre les éléments, microbes, cellules, les plus variés et dont le nombre est, pour ainsi dire, infini. Le nombre des sensibilisatrices actives spécifiques et, par conséquent, toutes distinctes, que l'on peut susciter par vaccination est donc à peu près illimité. Chacun de ces sensibilisatrices possibles existe-t-il déjà, en petite quantité bien entendu, chez l'organisme neuf, avant toute intervention? Le traitement immunisant aurait alors simplement comme effet d'exagérer beaucoup la quantité de celle des sensibilisatrices normales qui impressionne spécialement l'élément contre lequel on vaccine. Dans cette hypothèse, l'organisme normal possèderait déjà toute une série de substances actives distinctes, extrême-

ment nombreuses, douées toutes d'une spécificité réelle. Cette prodigieuse multiplicité des sensibilisatrices chez l'animal neuf, cette complexité incroyable des humeurs normales ne sont guère vraisemblables, et c'est malaisément qu'on se résout à accepter une notion aussi surprenante. Et, cependant, les expériences ne la condamnent pas; peut-être, à la vérité, ont-elles été, jusqu'à présent, inexactement interprétées. J'ai montré, à propos des agglutinines normales (le problème est évidemment le même pour ces substances que pour les sensibilisatrices), que, si l'on mélange du sérum de cheval neuf avec des bacilles typhiques en quantité suffisante et que, par centrifugation, on sépare le liquide, celui-ci n'agglutine plus de nouveaux bacilles typhiques, mais bien des vibrions cholériques. Inversement, ce sérum neuf, traité au préalable par les vibrions cholériques, n'agglutine plus ces derniers, mais agglomère encore le bacille typhique. Il semble donc y avoir, dans ce sérum, des agglutinines normales bien différentes. M. Malkoff, opérant sur un sérum agglutinant diverses espèces de globules rouges, M. Pfeiffer, étudiant les sensibilisatrices normales, ont fait ultérieurement des expériences identiques et ont observé des résultats tout à fait similaires, tendant encore à prouver l'extrême multiplicité des substances actives. Mais cette conclusion soulève une objection fondée sur l'existence possible d'une influence antagoniste. Peut-être les microbes ou les globules, impressionnés par le sérum agglutinant, mettent-ils en liberté quelque chose qui contrarie, dans une certaine mesure, l'action de l'agglutinine et, en même temps, fait obstacle à sa complète absorption. Si c'était vrai, un état d'équilibre se produirait bientôt entre les deux forces contraires, et le liquide se montrerait désormais inactif à l'égard du microbe de même espèce A, tout en contenant encore, en réalité, une quantité fort appréciable d'agglutinine. Si l'on admettait que l'influence empêchante développée par le microbe A protégeait uniquement ce dernier, les résultats ci-dessus consignés se concevraient sans qu'on soit forcé d'admettre qu'il existe, dans un même sérum neuf, des agglutinines innombrables; cette infinie diversité ne serait qu'une apparence. Cette supposition que j'avais cru pouvoir émettre à propos des alexines — dont la multiplicité dans un même sérum neuf, admise par plusieurs auteurs, ne me paraît nullement démontrée — est également formulée par MM. Landsteiner et Sturli pour ce qui concerne les agglutinines. Le point sur lequel ces savants et moi-même insistons, c'est que les expériences instituées jusqu'ici, analogues à celles que je viens de rappeler, ne démontrent pas d'une manière vraiment irréfutable l'excessive multiplicité des agglutinines, sensibilisatrices, alexines, etc., dans les sérums normaux. D'après MM. Landsteiner et Sturli, on pourrait admettre qu'il n'y a, dans les

sérums neufs, qu'un petit nombre de substances actives, sensibilisatrices ou agglutinines. Mais ces savants font observer — et la remarque est ingénieuse — que ces diverses matières, par elles-mêmes non spécifiques, pourraient former, en s'associant suivant des proportions convenables et appropriées, des mélanges doués d'activité spécifique.

***

A propos des toxines et des antitoxines, j'ai abordé dans les pages précédentes la question de savoir suivant quelle loi ces matières se combinent, et je suis arrivé à cette conclusion qu'elles s'unissent en proportions variables. Le même problème se pose pour ce qui concerne la sensibilisatrice ou l'alexine d'une part, l'élément sensible de l'autre. Il semble aujourd'hui bien acquis que, dans ce cas encore, la loi des équivalents invariables n'est pas applicable. J'ai montré, par exemple, que les globules rouges peuvent absorber des quantités de sensibilisatrice et notamment d'alexine, susceptibles de varier dans des limites assez larges, la dose maximale qu'ils peuvent fixer étant nettement supérieure à celle qui suffit à provoquer leur désagrégation.

L'affinité des sensibilisatrices spécifiques pour les éléments qu'elles impressionnent paraît véritablement énergique. En effet, si à un certain volume de sensibilisatrice (sérum hémolytique préalablement chauffé à 55°, par exemple) on ajoute une grande quantité de globules appropriés, on constate, comme l'ont montré MM. Ehrlich et Morgenroth, que le liquide devient inactif vis-à-vis de nouveaux globules : la matière active a été absorbée par les éléments impressionnés.

Mais cette expérience prouve-t-elle que l'absorption de la sensibilisatrice est complète et absolue? On serait tenté de le croire, puisque le sérum épuisé par les globules se montre désormais inerte. Mais on peut supposer aussi, conformément à l'hypothèse émise quelques lignes plus haut à propos des agglutinines des sérums neufs, qu'il s'établit bientôt un état d'équilibre, que les globules développent une influence antagoniste s'opposant à l'absorption complète de la substance active, et qu'en conséquence une certaine portion de celle-ci reste dans le liquide. Ce qui est certain, c'est que la dose de sensibilisatrice que le globule absorbe est variable et dépend notamment de la concentration du liquide en matière active. C'est pourquoi des globules mélangés à un sérum riche en sensibilisatrice, et qui se sont chargés de cette substance, peuvent la laisser échapper en partie lorsque, ultérieurement, on les plonge dans un liquide dépourvu de cette même substance. Le fait a été établi par M. Landsteiner, par M. Morgenroth. Nous devons à MM. Eisenberg et

Volk d'importantes données expérimentales relatives il est vrai, non pas aux sensibilisatrices, mais aux agglutinines spécifiques. Ces savants ont étudié les variations du coefficient d'absorption en fonction de la concentration, soit de l'agglutinine, soit de la matière microbienne agglutinable. Fur et à mesure qu'on augmente la concentration de la substance active, la dose d'agglutinine fixée par les microbes grandit, mais pas d'une manière proportionnelle; en effet, le coefficient d'absorption (rapport de la dose fixée à la quantité totale d'agglutinine mise en jeu) est relativement faible lorsque la concentration est forte; ceci indique que les microbes sont d'autant moins avides d'agglutinine qu'ils en ont déjà absorbé davantage. La dose d'agglutinine fixée n'est pas non plus exactement proportionnelle au nombre des microbes; l'absorption dépend de la concentration relative de l'agglutinine et de la matière agglutinable. Je ne puis ici considérer en détail les intéressantes observations de MM. Eisenberg et Volk. Les notions essentielles qui s'en dégagent, c'est que l'union des microbes et de l'agglutinine ne s'opère pas suivant des proportions fixes; c'est encore que le rapport de la dose de substance active fixée à celle qui reste libre dépend étroitement des conditions de concentration; toujours un état d'équilibre s'établit. Bref, l'absorption a des limites et l'on peut admettre, à mon avis, qu'elle est rarement totale. Ajoutons qu'elle sera d'autant plus partielle que l'affinité de l'élément sensible pour la matière active sera moins énergique.

Ces notions sont utiles à connaître pour l'interprétation exacte de diverses expériences, que certains auteurs ont instituées en vue de déterminer d'une manière plus précise la constitution des sérums spécifiques. Lorsqu'on injecte à un animal des globules rouges d'espèce différente, on obtient, nous le savons, une sensibilisatrice susceptible d'impressionner ces globules. Jusqu'ici, nous avons toujours admis, implicitement, que cette sensibilisatrice est unique. Mais certains expérimentateurs, et tout particulièrement MM. Ehrlich et Morgenroth, pensent qu'un semblable sérum contient en réalité toute une série de sensibilisatrices différentes. A vrai dire, cette opinion — d'après laquelle l'étude des immunsérums serait en réalité beaucoup plus compliquée qu'elle ne le paraissait — dérive surtout de raisons purement théoriques, mais ces savants ont, néanmoins, cherché à donner à leur thèse une base expérimentale. On le sait, la spécificité des immunsérums, bien que très marquée, n'est pas absolue. Il arrive, par exemple, qu'un sérum provenant d'un animal vacciné contre des globules d'espèce A se montre actif non seulement vis-à-vis de globules A, mais aussi, avec moins d'énergie, il est vrai, à l'égard de globules d'espèce B. Corrélativement, les deux races de globules peuvent absorber plus ou moins avidement la

sensibilisatrice. Or, étudiant un cas semblable, MM. Ehrlich et Morgenroth ont constaté que le sérum (préalablement privé de son alexine par le chauffage à 55°), mis en contact avec les globules A, se comporte comme si ceux-ci le dépouillaient totalement de sa sensibilisatrice; en effet, le liquide centrifugé et décanté se montre désormais inactif vis à vis soit de nouveaux globules A, soit de nouveaux globules B. Mais si, dans une seconde expérience, l'immunsérum est mélangé cette fois à des globules d'espèce B, il devient incapable d'impressionner de nouveaux globules B, tout en manifestant encore une réelle activité à l'égard de globules A.

L'explication la plus naturelle de ce fait est évidemment la suivante : C'est contre le globule A que l'animal fournisseur du sérum a été vacciné. Mais la constitution chimique du globule B est assez analogue à celle du globule A; en d'autres termes, les matières qui, dans A ou dans B, sont capables de fixer la sensibilisatrice, sont fort semblables, mais non absolument identiques. Il en résulte que les deux globules se distingueront par l'énergie de l'affinité qu'ils manifestent à l'égard de la sensibilisatrice; tous deux pourront en absorber, mais non avec la même avidité. Tout naturellement, le globule A, contre lequel le sérum est véritablement spécifique, possédera l'affinité la plus marquée; mélangé au sérum, il s'emparera très activement de la sensibilisatrice et en appauvrira beaucoup le liquide. Au contraire, dans un mélange de sérum et de globules B, l'état d'équilibre sera rapidement atteint, les affinités étant plus faibles, et l'absorption restera très partielle. Rien d'étonnant dès lors à ce que des globules A puissent encore être influencés par un sérum traité au préalable par les globules B.

Partant de cette idée préconçue qu'un élément quelconque, mis en dose suffisante au contact d'un sérum, absorbe toujours intégralement la totalité des substances susceptibles de l'impressionner, MM. Ehrlich et Morgenroth ont donné à cette expérience une interprétation qui ne semble pas légitime. Ils admettent que le sérum hémolytique considéré possède en réalité deux sensibilisatrices, l'une, active à la fois contre les globules A et B, l'autre, active uniquement contre le globule A. Si l'on épuise le sérum par le globule B, celui-ci s'empare de la première et ne touche pas à la seconde. On le voit, la notion de la multiplicité, dans un même immunsérum, des sensibilisatrices, est bien insuffisamment établie. Pour s'y rallier, il faut méconnaître l'idée, pourtant fort naturelle, que deux globules différents pourraient bien ne pas manifester, vis-à-vis d'une même sensibilisatrice, des affinités également énergiques.

La méthode de l'absorption spécifique, si fréquemment employée par MM. Ehrlich et Morgenroth pour prouver l'existence, dans un même

sérum, de plusieurs substances différentes, est infidèle et conduit presque nécessairement à des résultats erronés ou tout au moins suspects. Elle est incertaine surtout lorsque les affinités de l'élément sensible pour la matière active sont faibles, comme c'est fréquemment le cas lorsqu'on met en jeu des sérums neufs. On n'est pas autorisé, lorsqu'on mélange un sérum avec une dose même forte d'un élément A, à affirmer sans autre preuve que ce sérum se laissera enlever la totalité des matières susceptibles d'entrer en réaction avec le même élément A. En conséquence, si le sérum qu'on croit épuisé se montre encore actif envers un autre élément B, on n'est pas autorisé à certifier que la substance qui impressionne A diffère de celle qui atteint B. La thèse de la multiplicité des sensibilisatrices dans un même immunsérum ne me paraît pas, en résumé, devoir être acceptée. A vrai dire, on a cherché à la confirmer en invoquant d'autres expériences, que je vais être amené à citer à propos du mode d'action de l'alexine sur les éléments sensibles.

Sauf certaines exceptions, les microbes ou les cellules n'absorbent énergiquement l'alexine que grâce au concours des sensibilisatrices spécifiques. Celles-ci sont, en général, beaucoup plus efficaces à cet égard que les sensibilisatrices des sérums neufs. Nous savons, d'autre part, qu'un élément mis au contact de la sensibilisatrice spécifique peut fixer assez indifféremment des alexines provenant d'espèces animales diverses et subir corrélativement leur influence délétère. Mais les alexines d'animaux différents ne sont pas absolument identiques. Ce qui le prouve, c'est l'influence des antialexines. Rappelons que, si on injecte du sérum d'animal d'espèce A à un animal d'espèce B, celui-ci fournit un sérum qui neutralise l'alexine de A (on peut obtenir, de la même manière, des antisensibilisatrices). Or, une antialexine active vis-à-vis d'une alexine d'espèce A, se montre généralement inerte à l'égard d'alexines d'espèces C ou D. On conçoit, dès lors, que si les alexines d'espèces différentes se distinguent les unes des autres, elles ne doivent pas être toutes également capables d'agir sur un élément déterminé, même si celui-ci est sensibilisé. Il serait, en effet, bien étrange que diverses alexines eussent toutes exactement la même aptitude, la même tendance à détruire un même globule ou un même microbe. Il en résulte immédiatement qu'il faudra, pour provoquer l'hémolyse d'un volume donné de sang, employer une quantité de sensibilisatrice qui variera suivant la nature de l'alexine mise en jeu; cette quantité pourra être faible, si l'alexine convient par elle-même très bien à la destruction des hématies; on devra se servir d'une dose plus forte si l'alexine est moins appropriée. Cette déduction logique trouve sa confirmation dans les faits expérimentaux. Ainsi, si l'on veut obtenir l'hémolyse en mélangeant à des globules, de l'alexine

[illegible] espèce, une très énergique sensibilisation des [illegible] on conçoit qu'une alexine quelconque a, par [illegible] à détruire des globules fournis par la même [illegible] mesure, des alexines diverses, inégalement effi- [illegible] vis-à-vis d'un globule déterminé, comme le [illegible] d'une même alexine. Or, certains auteurs, [illegible] Dungern, Morgenroth et Sachs, ont vu que si l'on [illegible] globules en ne mettant en jeu qu'une petite [illegible] faut, par contre, les soumettre à l'action d'une dose [illegible] de sensibilisatrice.

[illegible] naturel que si on change d'alexine, la dose mini- [illegible] sensibilisateur nécessaire à l'hémolyse complète change [illegible] Morgenroth ont tiré cette conclusion inattendue [illegible] en réalité plusieurs sensibilisatrices, chacune de [illegible] appropriée à chacune des alexines que l'ex- [illegible] intervenir. Si l'une des alexines réclame pour agir le [illegible] d'immunsérum, on dira que celui-ci ne renferme [illegible] la sensibilisatrice capable de s'unir à cette espèce [illegible] conséquent, d'exalter son pouvoir hémolytique. Et si [illegible] de provenance différente, n'exige pour hémolyser [illegible] de cet immunsérum, on dira que ce dernier est large- [illegible] sensibilisatrice qui convient particulièrement à cette [illegible] Les considérations qui précèdent suffisent à montrer ce [illegible] a d'artificiel.

[illegible] seulement la multiplicité des sensibilisatrices que [illegible] collaborateurs croient avoir démontrée, c'est aussi, dans [illegible] celle des alexines. L'argumentation est toujours à peu [illegible] possible par conséquent des mêmes objections. Je viens [illegible] diverses alexines (c'est-à-dire provenant d'espèces ani- [illegible] ne se montrent pas également puissantes lorsqu'on [illegible] sur un même élément. Mais l'inverse se vérifie aussi — ce [illegible] était *a priori* très probable. Une même alexine n'attaque [illegible] même facilité des éléments différents, diverses races de glo- [illegible] par exemple. Toutefois, employée à dose suffisante, elle pourra [illegible] les détruire tous, surtout s'ils sont convenablement sensibilisés; [illegible] ces conditions, les résultats seront uniformes et aucune différence nette n'apparaitra. Mais si l'on ne fait intervenir qu'une dose d'alexine faible, ou bien encore si l'on met en jeu cette matière après l'avoir diluée ou quelque peu altérée et affaiblie sous l'influence d'agents physiques ou chimiques quelconques, il pourra fort bien arriver que l'alexine attaquera exclusivement certains éléments, ceux qu'elle a le plus de tendance natu-

relle à atteindre, tandis qu'elle sera désormais impuissante vis-à-vis des autres, pour lesquels elle ne convient pas aussi bien. Dès lors, le contraste surgira dans les résultats de l'expérience. Ainsi, M. Gruber a vu que le sérum de bœuf dissout les globules de lapin et de cobaye même lorsqu'il est très dilué, tandis qu'il ne détruit les hématies de mouton que s'il n'est pas étendu. Dans le même ordre d'idées, j'ai constaté que des sérums hémolytiques cessent d'agglutiner les globules lorsqu'on les dilue; un observateur non prévenu pourrait conclure à l'absence d'agglutinine. Dès lors, quelle sera l'interprétation des observateurs convaincus de la multiplicité des substances actives? Ayant constaté, dans une première expérience, que le sérum alexique intact détruit plusieurs espèces de globules, observant ensuite qu'après avoir été soumise à une altération ou dilution résultant soit d'une filtration, soit de l'influence d'agents chimiques, d'antialexine à dose ménagée, etc., l'alexine n'atteint plus que certaines races d'hématies, on dira que le sérum contenait plusieurs alexines, les unes respectées, les autres éliminées par les manipulations. Cette interprétation ne tient évidemment aucun compte d'un facteur très important, la sensibilité (soit naturelle, soit plus ou moins accrue par l'intervention d'un immunsérum) plus ou moins grande de l'élément considéré à l'influence alexique.

L'idée que chacun des sérums ne renferme qu'une seule alexine, capable d'altérer énergiquement, avec le concours de sensibilisatrices appropriées, les éléments les plus divers, me parut démontrée lorsque je constatai qu'un microbe ou globule quelconque A, fortement sensibilisé et mélangé à un sérum chargé d'alexine, fixe avidement celle-ci, et enlève régulièrement au liquide le pouvoir, dont il était doué, d'altérer de nouveaux éléments A, B, C..., qu'on peut ajouter ultérieurement. L'alexine absorbée par A est donc bien identique à celle qui s'unit à B ou C. Pour réfuter cette conclusion, MM. Ehrlich et Morgenroth font observer que la sensibilisatrice impressionnant A possède non pas un seul, mais plusieurs groupements alexinophiles, qui lui permettent d'absorber des alexines diverses; en conséquence, l'expérience ne prouverait pas qu'il n'y a qu'une alexine. Mais la remarque est bien subtile, car ce qui nous intéresse, ce n'est pas de savoir si le sérum contient en réalité plusieurs alexines, c'est de savoir si ces alexines sont douées de propriétés différentes. Qu'importe qu'il y en ait plusieurs, si toutes se comportent de même, si toutes conviennent également bien à la destruction des éléments les plus divers, si fonctionnellement tout au moins elles ne se distinguent pas? Si toutes peuvent, comme M. Ehrlich le concède, se combiner à la même sensibilisatrice, et attaquer toutes, en conséquence, le même élément, il est plus simple de dire qu'il n'y en a qu'une seule

— à moins qu'on ne tienne absolument à distinguer des choses que rien ne différencie.

Il est impossible, on le voit, de donner plus complètement raison, tout en semblant la contredire, à la thèse de l'unité de l'alexine. Mais l'expérience que je viens de rappeler a suscité une autre objection, qui mérite davantage d'être prise en considération, mais qui n'est pas compatible avec les opinions émises par M. Ehrlich au sujet du mécanisme de l'hémolyse ou de la bactériolyse.

D'après M. Ehrlich, l'absorption de l'alexine reconnaît comme cause immédiate sa combinaison avec une sensibilisatrice. Quand cette dernière est elle-même unie, par son autre pôle, à l'élément approprié, l'alexine tend nécessairement à produire son effet délétère. Cette théorie ne prévoit donc pas qu'un globule, par exemple, puisse fixer une alexine qui ne s'unirait pas à la sensibilisatrice mise en jeu. Mais il en est tout autrement de l'interprétation que j'ai défendue plus haut, et d'après laquelle la sensibilisatrice, sans contracter aucune combinaison avec l'alexine, agirait en produisant sur le globule une modification comparable à un mordançage, et dont l'effet serait de rendre cet élément beaucoup plus avide d'alexine. Rien n'empêche, dès lors, de supposer que cette avidité devient tellement exagérée, qu'elle provoque non seulement la fixation de l'alexine dangereuse pour l'élément considéré, mais aussi celle d'alexines différentes, moins spécialement nocives ou même incapables d'attaquer ce dernier. Cette objection a été formulée par M. Metchnikoff; on doit la considérer sinon comme démontrée, au moins comme défendable, si on se rallie à l'idée de la sensibilisation, d'après laquelle le globule absorbe directement l'alexine. Pour M. Metchnikoff, il y aurait deux espèces d'alexines, élaborées par des catégories différentes de leucocytes, et qui seraient actives, l'une (microcytase, provenant des microphages) sur les microbes, l'autre (macrocytase, provenant des macrophages) sur les cellules animales. Cette manière de voir crée entre la bactériolyse et la cytolyse, tout au moins au point de vue des substances actives, une démarcation plus tranchée qu'on ne le supposait. La question n'est pas définitivement résolue, mais il faut remarquer que M. Metchnikoff admet simplement une dualité de l'alexine, sans se rallier à la thèse, que rien n'invite à accepter, d'une multiplicité excessive.

Au reste, si l'idée de la multiplicité des substances actives, sensibilisatrices, alexines, etc., a été tant défendue, particulièrement par M. Ehrlich, c'est notamment parce qu'elle s'harmonisait fort bien avec la théorie générale de l'immunité, formulée par ce savant. On le sait, M. Ehrlich a étendu à la bactériolyse et à l'hémolyse la théorie de la surproduction des récepteurs, d'abord appliquée aux antitoxines. Mais

les récepteurs intervenant dans l'élaboration des sensibilisatrices seraient plus complexes que ceux qui forment les antitoxines. Ils fixeraient les matériaux venus du dehors, mais seraient en même temps unis à des substances, telles que les alexines, analogues aux diastases, et qui interviendraient pour dédoubler les molécules absorbées. Ces conceptions doivent, à l'heure actuelle tout au moins, être considérées comme purement imaginaires; elles sortent du domaine de la science expérimentale et positive. Peut-être seront-elles confirmées par les découvertes que l'avenir nous réserve. Je n'oserais me prononcer sur ce point. Je rappelle toutefois que la sensibilisatrice ne paraît pas se combiner avec l'alexine. D'autre part, on n'a jamais démontré que l'alexine produisît un dédoublement moléculaire quelconque.

Ayant insisté un peu trop longuement sur l'hémolyse et la bactériolyse, je me vois forcé d'être très bref pour ce qui concerne les agglutinines et les précipitines. J'ai fait allusion antérieurement aux travaux relatifs au mode d'union des agglutinines avec les éléments sensibles, ou qui se rapportaient à la question de la multiplicité de ces substances dans les sérums. Les précipitines ont fait récemment l'objet de recherches nombreuses et intéressantes, dues notamment à MM. Landsteiner, Eisenberg, Rostoski, Linossier et Lemoine, Obermayer et Pick, Hamburger, Ascoli, Michaelis, d'autres savants encore, et que j'ai le regret de ne pouvoir considérer en détail, craignant d'être entraîné à de trop longs développements.

On a beaucoup étudié le mode de combinaison des précipitines et des matières précipitables. Ici encore, nous retrouvons la notion d'un état d'équilibre pouvant empêcher la réaction de devenir complète, et qui dépend surtout des conditions de concentration respective des deux substances. D'autre part, on a tenté de déterminer avec plus de précision jusqu'à quel point les sérums précipitants sont spécifiques, et dans quelle mesure ils permettent de distinguer soit les albuminoïdes de même catégorie chimique (globulines, albumines, etc.), mais provenant d'espèces animales différentes, soit les albuminoïdes différents, mais fournis par la même espèce. Notamment à ce second point de vue, la spécificité paraît loin d'être absolue. Le rôle physiologique des précipitines paraît être d'empêcher la diffusion dans l'organisme des albuminoïdes étrangers. Nous devons à M. Ascoli, à M. Michaelis, à M. Hamburger, des renseignements intéressants à ce sujet.

Pour ce qui concerne l'origine des sensibilisatrices, précipitines, agglutinines, toutes les données recueillies jusqu'ici, et fournies notamment par MM. Pfeiffer et Marx, Wassermann et Takaki, Metchnikoff, Deutsch et autres observateurs, tendent à confirmer la notion que ces

substances sont élaborées par des organes riches en cellules phagocytaires, la rate, la moelle des os, les ganglions Il est extrêmement probable qu'il faut attribuer, à ces diverses matières actives, une origine cellulaire commune; en outre, tout porte à faire croire qu'elles sont sécrétées par les éléments essentiellement chargés de la défense de l'organisme, les phagocytes.

* * *

Je termine ici ces considérations relatives aux propriétés actives des sérums. On reprochera à mon exposé de présenter bien des lacunes, d'être fort incomplet. Désirant abréger, j'ai dû omettre beaucoup de faits, même importants. Peut-être ai-je fait la part trop large à l'examen des hypothèses. Mais j'ai considéré surtout celles qui sont le plus à l'ordre du jour, qui ont attiré davantage l'attention du monde savant. Les hypothèses, il y a intérêt scientifique à les défendre, et plus encore à les combattre. Leur rôle est souvent bienfaisant, parfois néfaste. Elles peuvent montrer la bonne voie; elles peuvent aussi en détourner. Quant aux faits positifs résultant d'expériences bien faites, nos discussions n'ont point prise sur eux; ils sont, par définition, inébranlables. Leur nombre s'accroît sans cesse et devient imposant. Ne les devançons pas trop. Sachons les attendre et laissons-les s'amonceler. De leur accumulation sortira forcément quelque jour, tout naturellement et sans qu'il soit nécessaire de recourir davantage à des conceptions artificielles et trop audacieuses, la véritable interprétation générale, claire et désormais incontestée, fort différente peut-être des créations fragiles et prématurées de nos impatientes imaginations, et qui ralliera, dans un accord définitif, l'unanime adhésion.

P. W. — 10492.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. ZOONOSES.

Première question. — *Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques.*

Rapport présenté par M. le Dr DENYS,
Professeur à l'Université de Louvain.

Nous nous proposons dans ces quelques pages d'insister sur quelques points de l'immunité, considérés spécialement au point de vue de l'action des leucocytes et qui ne nous semblent pas avoir fixé suffisamment l'attention.

Quand M. Metschnikoff eut commencé sa campagne pour démontrer le rôle joué par les leucocytes dans la destruction des microbes par englobement et digestion intracellulaire, on lui objecta de divers côtés que les microbes phagocytés pourraient bien avoir été tués auparavant par les substances microbicides du sérum, de sorte que les leucocytes n'interviendraient pas activement pour tuer les microbes, mais se borneraient à recueillir leurs cadavres et à les détruire.

M. Metchnikoff, en se servant de microbes animés de mouvements, put démontrer que ceux-ci étaient englobés pendant qu'ils s'agitaient, ils étaient donc bel et bien vivants; mais ces expériences sont extrêmement délicates, d'un contrôle difficile et, en somme, ne sont applicables qu'au nombre restreint de micro-organismes animés de mouvements.

Avec un de nos élèves, M. Havet, nous pûmes fournir une preuve très simple en même temps qu'absolument rigoureuse que les leucocytes accaparent les microbes vivants [1]. Pour cela, nous avons mis à profit la constatation que nous venions de faire que le sérum de chien ne pos-

[1] J. DENYS et HAVEZ, « Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du chien ». (*La Cellule*, 1893.)

sédait pas de pouvoir bactéricide vis-à-vis de la plupart des microbes. Des colibacilles, des streptocoques pyogènes, des staphylocoques pyogènes, etc., ensemencés dans ce sérum y pullulent immédiatement sans passer par un stade de diminution ou de destruction. Il en est de même si on les ensemence dans le sang de chien défibriné et filtré à 37° à travers du papier buvard, qui retient tous les leucocytes à noyau polymorphe. Mais si pendant que les microbes sont en voie de multiplication on introduit dans le sérum ou dans le sang filtré des leucocytes à noyau polymorphe de chien, la phagocytose s'établit et on obtient un arrêt de la pullulation proportionnel au nombre de leucocytes ajoutés. L'examen microscopique permet de retrouver facilement les microbes dans les leucocytes et d'assister aux différents stades de la digestion, surtout avec des microbes facilement digérables, telles que les colibacilles. Le sérum du chien étant lui-même inoffensif pour les organismes ensemencés, leur destruction est dans sa totalité l'œuvre des leucocytes.

Dans un travail postérieur, M. Havet [1] put établir que le pouvoir destructif d'un sang d'un même chien se trouve en rapport étroit avec sa richesse en leucocytes à noyau polymorphe, et que ce pouvoir augmente dans l'hyperleucocytose et diminue dans l'hypoleucocytose.

A côté de la propriété chimiotaxique positive des leucocytes, propriété admise par tout le monde, il est souvent question d'une propriété contraire, la chimiotaxie négative, en vertu de laquelle les leucocytes seraient repoussés par certains microbes.

A notre avis, rien ne prouve l'existence de cette action chimiotaxique négative, si l'on entend par là une force qui aurait pour effet d'éloigner les leucocytes et dont les microbes se serviraient comme d'un moyen de défense. Il est incontestable que lorsqu'un organisme supérieur succombe à une infection microbienne, on note souvent l'absence ou la rareté de la diapédèse et de la concentration leucocytaire, mais pour expliquer ce phénomène, il nous paraît inutile de reconnaître au microbe une puissance spéciale en vertu de laquelle il écarterait les leucocytes et les mettrait en fuite. L'insuffisance de la diapédèse s'explique bien plus simplement et plus logiquement par l'action de poisons microbiens, non répulsifs, mais uniquement paralysants qui, par diffusion, vont atteindre les leucocytes jusque dans les vaisseaux et arrêtent par conséquent la diapédèse. Un bel exemple de cette action paralysante nous est fourni par l'injection de staphylocoques pyogènes dans la plèvre du lapin.

(1) Havez, « Sur les relations entre le pouvoir bactéricide du sang de chien et sa richesse en leucocytes ». (*La Cellule*, 1894.)

Quand ils ne sont pas virulents, ils produisent un afflux considérable de leucocytes; quand ils sont devenus très virulents, l'arrivée des leucocytes dans l'épanchement fait presque complètement défaut. Or, l'on sait [1] que ce microbe secrète un poison spécial, la leucocidine, qui est un toxique très violent pour les globules blancs. Sans aucun doute, l'absence de diapédèse notable, dans le cas d'injection de staphylocoques virulents, n'est pas due à une substance qui détermine les leucocytes à s'éloigner d'une façon active, mais à la leucocidine, simple poison paralysant, qui diffusant hors de l'épanchement jusque dans les capillaires de la plèvre, paralyse et tue les leucocytes.

On voit du reste des microbes très virulents attirer les leucocytes en grand nombre. C'est le cas entre autres pour le streptocoque pyogène rendu très virulent pour le lapin par des passages nombreux. Injecté sous la peau ou dans le péritoine de ces animaux, il produit malgré sa virulence une diapédèse très active, mais qui n'est pas suivie de phagocytose et qui n'empêche pas l'animal de succomber rapidement.

Bien plus, on peut constater directement par l'examen microscopique que les microbes virulents n'excercent pas d'action répulsive sur les leucocytes. L'expérience réussit très bien avec les streptocoques très virulents, non phagocytés, et une suspension de leucocytes de lapin ou de cheval dans du sérum des mêmes animaux. Si on fait un mélange de chaînettes de streptocoques, de sérum et de leucocytes, et qu'on l'examine à la température de 37° à un grossissement suffisant, on constate très facilement que la présence d'une chaînette ne met pas les leucocytes en fuite, ceux-ci se meuvent et se déplacent sans montrer pour les chaînettes ni appétit ni répugnance spéciales, et il ne faut pas prolonger l'observation pendant longtemps pour voir des leucocytes ramper vers des chaînettes, les atteindre, les bousculer et passer de l'autre côté. En un mot, on reconnaît rapidement qu'entre les leucocytes et les streptocoques virulents, il n'existe aucun indice de répulsion ou chimiotaxie négative. La même expérience réussit aussi bien avec des pneumocoques [2].

A notre avis, on n'a pas en général distingué avec suffisamment de netteté deux phénomènes de nature différente, quoique très fréquemment associés : la diapédèse des leucocytes et la phagocytose. Le plus souvent, ces deux phénomènes ont été confondus en un seul et considérés

[1] Van de Velde, *La cellule*, 1893.

[2] Mennes, « Ueber die Natur der Immunität gegen den Pneumococcus und über die Darstellung des Antipneumococcusserum. » (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1897.)

comme déterminés par une seule et même cause : la chimiotaxie positive. Celle-ci commande la diapédèse et la concentration leucocytaires, mais son action s'arrête là ; pour que le leucocyte émigré s'empare du microbe, il faut l'intervention d'un autre facteur.

Dans le but d'élucider la raison de l'abandon ou de l'englobement du microbe par le globule blanc, un de nos élèves, M. Marchand (¹), s'est livré à des recherches sur les streptocoques. Il a rendu très virulents pour le lapin plusieurs streptocoques qui venant de l'homme n'exerçait vis-à-vis de cet animal qu'une action pathogène négligeable. A l'état non virulent, les streptocoques étaient avidement phagocytés par les leucocytes; à l'état virulent au contraire, ils étaient refusés. M. Marchand transporta les streptocoques non virulents dans les sécrétions des streptocoques virulents, et *vice versa* sans voir le résultat se modifier. L'englobement ne dépendait donc pas de produits solubles spéciaux à l'une ou l'autre variété, mais du microbe lui-même. Enfin, ni l'ébullition, ni le traitement par l'alcool, l'acide phénique, l'acide chlorhydrique, etc., ne parvinrent à modifier les rapports des streptocoques avec les leucocytes : c'était toujours la variété non virulente qui continuait à subir la phagocycose et la variété virulente qui y échappait, et cela quelqu'eût été le traitement subi par le microbe. Ces expériences nous paraissent indiquer, que la condition qui règle la phagocytose ne siège pas dans des produits solubles, jouissant de propriétés chimiotaxiques négatives, mais qu'elle fait partie intégrante du corps microbien et qu'elle s'incarne avec lui. Elle est due probablement à un état physique particulier du microbe. D'après M. Bordet, la cause de la non-phagocytose résiderait dans l'existence autour du microbe d'une membrane spéciale.

Chez l'animal vacciné, la haute capacité phagocytaire dépend-t-elle d'une modification survenue dans les leucocytes ou d'une modification survenue dans le sérum ?

Avec un de nos élèves, M. Leclef (²), nous avons entrepris de résoudre la question en étudiant la façon dont se comportait le streptocoque virulent vis-à-vis du lapin neuf et du lapin vacciné. Tandis que chez le premier les microbes sont délaissés par les leucocytes qui viennent occuper en grand nombre la région infectée ; chez le second, ils sont rapidement et complètement phagocytés. Si chez les deux sortes d'animaux, on pro-

(¹) MARCHAND. « Essai sur la phagocytose des streptocoques atténués et virulents ». (*Arch. de méd. expérim.*, 1893.)

(²) DENYS et LECLEF, « Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène ». (*La Cellule*, 1895.)

duit un exsudat pleural riche en leucocytes, et qu'on lui ajoute *in vitro* des streptocoques virulents, les résultats sont les mêmes que dans les corps des animaux. L'exsudat provenant des animaux neufs ne montre pas de phagocytose et les streptocoques y pullulent rapidement, tandis que l'exsudat des animaux vaccinés est le siège d'une phagocytose active et d'un arrêt ou tout au moins d'un retard considérable de la pullulation microbienne. Ceutrifugeons à présent deux exsudats, l'un provenant d'un lapin neuf et l'autre d'un lapin vacciné, introduisons les leucocytes du lapin neuf dans l'exsudat du lapin vacciné et *vice versa* et ajoutons aux deux des streptocoques. Nous verrrons la phagacytose être nulle dans le milieu composé de sérum de lapin neuf + globules de lapin vacciné; au contraire, la phagocytose est très active dans le milieu composé de sérum de lapin vacciné + globules de lapin neuf. De plus, si l'on compare attentivement la phagocytose dans les différentes portions, on constate qu'elle est aussi active dans le milieu sérum de lapin vacciné + globules de lapin neuf que dans le milieu sérum de lapin vacciné + globules de lapin vacciné, de sorte que le sérum doit être considéré comme le dépositaire de toute la puissance phagocytaire. Chez l'animal vacciné, les leucocytes ne possèdent aucune exaltation de leur pouvoir de phagocyter, il tiennent totalement ce pouvoir du sérum dans lequel ils sont plongés. Retirés de l'animal vacciné et plongés dans un milieu neuf, ils ne développent aucune aptitude spéciale. Récemment, M. Rodhain ([1]) a montré que le corps dont la présence détermine la phagocytose des streptocoques appartient au groupe des euglobulines.

Plusieurs de nos élèves ont dans la suite établi que l'activité phagocytaire des animaux vaccinés contre le pneumocoque ([2]), le colibacille et le bacille de la diphtérie ([3]) dépend également d'un état spécial des humeurs (sérum) et nullement d'une modification des leucocytes, de sorte que l'on peut admettre comme loi assez générale, si pas universelle, que la puissance phagocytaire des animaux vaccinés ne dépend pas d'un état nouveau de leucocytes, mais de la présence dans le sérum d'une substance nouvelle, qui s'est développée sous l'influence de l'immunisation.

La substance qui provoque la phagocytose est une substance spécifique, c'est-à-dire qu'elle ne détermine que l'englobement du microbe qui a servi à l'immunisation et pas ceux d'autres espèces.

([1]) J. Rodhain, « Beitrag zur Kenteniss der wirksamen substanzen des tutistreptococcenserums ». (*Beitr. z. chem. Phys.*, 1903.)

([2]) Mennes, *loc. cit.*

([3]) Expériences non publiées.

Qu'il nous soit permis de rappeler ici des expériences [1] qui nous paraissent particulièrement démonstratives. Dans l'oreille de lapins nous inoculions un mélange de pneumocoques et de streptocoques virulents. A eux seuls, les pneumocoques tuaient par généralisation dans le sang, sans effets locaux à l'endroit de l'injection; les streptocoques produisaient une infection locale (érésypèle de l'oreille et de la tête), sans généralisation. Or, chez les lapins inoculés avec le mélange de microbes, nous pouvions à volonté les faire mourir de pneumococie ou de streptococcie. Pour les faire succomber au pneumocoque, il suffisait d'injecter du streptosérum, et pour les faire mourir de streptococcie, il fallait injecter du sérum antipneumococcique. Chez les lapins injectés avec le mélange, il se produisait à l'endroit de l'inoculation, une diapédèse assez abondante, mais sans phagocytose quand les animaux ne recevaient aucun sérum; ils succombaient à une double infection, érésypèle de la tête, et septicemie pneumococcique; mais quand le streptosérum intervenait, sa substance spécifique mettait les leucocytes à même de phagocyter les streptocoques; si c'était le sérum antipneumococcique, les pneumocoques étaient dévorés. Il se faisait ainsi une sélection rigoureuse dans le foyer où se trouvaient intimement mêlés les uns aux autres et les streptocoques et les pneumocoques.

Mais s'il existe dans le sérum des animaux vaccinés une substance spéciale qui est pour la phagocyptose l'occasion d'entrer en jeu, sur quoi cette substance agit-elle? Est-ce sur le leucocyte ou bien sur le microbe?

Lors de nos premières applications de sérum antistreptococcique à la guérison des infections humaines, nous avions été frappés par ce fait que certaines infections purement streptococciques s'étaient montrées absolument réfractaires au traitement, alors que l'ensemble des conditions paraissait des plus favorables. Il y avait lieu de se demander si tous les streptocoques obéissaient au sérum obtenu par une souche unique. C'est la question que nous fîmes examiner par notre assistant d'alors, M. Van de Velde [2]. Le résultat de ses recherches fut qu'il existe des races de streptocoques paraissant identiques au point de vue morphologique et pathogène, et qui néanmoins ne sont pas influencés par un même

[1] Denys et Mennes, « Le sort des lapins infectés simultanémeut par le streptocoque et le pneumocoque, et traités soit par le sérum antistreptoccique, soit par le sérum antipneumococcique, soit par les deux à la fois ». (*Bull. Acad. de méd. de Belgique*, 1898.)

[2] Van de Velde, « De la nécessité d'un sérum antistreptococcique polyvalent pour combattre les streptococcies chez les lapins » (*Archives de médecine expér.*, 1897).

sérum. C'est ainsi qu'un sérum, produit par un streptocoque A, est actif vis-à-vis de A et sans action sur un streptocoque B, tandis que le sérum produit par B détermine la phagocytose de B, mais pas celle de A. Un cheval injecté par A et B à la fois, produit un sérum actif vis-à-vis de ces deux microbes. (Sérum antistreptococcique polyvalent.) Or, chose curieuse, le sérum élaboré sous l'influence de A agglutine A, mais non B, au contraire le sérum B agglutine B, mais pas A. Quant au sérum AB, il agglutine à la fois A et B. De là, à formuler l'hypothèse que la substance qui provoque la phagocytose, agit sur le microbe, et le prépare, par l'agglutination peut être, à subir l'action du leucocyte, il n'y a qu'un pas. Depuis les recherches de M. Van de Velde, nous avons réussi à isoler plusieurs fois l'agent pathogène de streptococcies qui avaient résisté au sérum, quoique celui-ci eût été administré à temps et en quantité suffisante. Injectés au lapin, ces streptocoques produisaient la mort, malgré de hautes doses de sérum. Ils présentaient tous ce caractère commun qu'ils n'étaient pas agglutinés par le sérum employé comme moyen curatif. Il semble donc exister entre l'absence d'agglutination et l'absence de phagocytose, une relation étroite qui ne fait que confirmer l'hypothèse émise plus haut.

Pour trancher la question d'une façon définitive, nous avons mis à profit le fait que les substances agglutinantes se combinent aux microbes. Les streptocoques virulents furent précipités de leur bouillon par du sérum antistreptococcique, centrifugés et lavés plusieurs fois de suite avec de l'eau salée physiologique. Pendant toutes ses opérations, ils conservent leur agglutinabilité, malgré que le sérum agglutinant eut été éloigné. Or, ces microbes montrent une virulence considérablement affaiblie.

Voici une de ces expériences.

20 centimètres cubes de bouillon de streptocoques sont précipités par 1 centimètre cube de sérum antistreptococcique. Par l'action centrifuge, les microbes sont fortement tassés au fond du tube; on laisse écouler et égoutter toute la partie liquide, et on lave deux fois de suite avec 20 centimètres cubes d'eau salée physiologique. A chaque lavage, le tube est fortement secoué afin de désunir les streptocoques, et soumis ensuite à la force centrifuge, pour permettre une séparation aussi complète que possible. Après le second lavage, les microbes sont remis en suspension dans du bouillon et injectés à la dose de 0.001, 0.01 et 0.1 centimètre cube dans l'oreille de trois lapins, avec le résultat que les deux premiers restent en vie. Trois lapins, injectés avec la même quantité de streptocoques non agglutinés, succombent en vingt-quatre heures. Cette expérience ne doit-elle pas s'interpréter dans ce sens que les microbes qui ont été touchés par le sérum, ont été transformés en

microbes phagocytables et par conséquent que la substance qui provoque la phagocytose agit, non sur le leucocyte, mais sur le microbe ? Il est vrai que le lapin qui a reçu la dose 0.1 centimètre cube a succombé, mais nous ferons remarquer que cette dose représente au moins mille fois la dose mortelle et que nos lavages successifs peuvent avoir détaché une partie de la substance active.

Pour que cette substance développe son action, elle doit présenter une concentration convenable, comme on peut très bien l'étudier dans des expériences *in vitro*. Des doses minimes de sérum sont sans effet ; avec des doses plus fortes, la phagocytose commence à apparaître et atteint bientôt sa plénitude. On trouve alors que 30 à 40 p. c. des leucocytes renferment des streptocoques ; beaucoup en sont réellement bourrés. L'activité de la phagocytose se révèle ainsi comme dépendante de la quantité de substance active en présence.

Cette constatation a formé le point de départ d'une série d'expériences ayant pour but de rechercher s'il serait possible de renforcer l'action des sérums en les injectant d'une façon plus judicieuse, par exemple, en les confiant non pas au sang où ils se diluent considérablement, mais en les faisant parvenir aussi directement que possible au foyer d'infection, soit en les injectant directement dans ce foyer, soit en utilisant les vaisseaux lymphatiques pour l'y faire parvenir à l'état concentré. Nous avons pu démontrer ainsi [1] que l'on réussit à guérir des infections streptococciques très graves, qui se seraient terminées par la mort si le sérum avait été injecté dans le sang ou dans le tissu cellulaire à un endroit sans connexion de circulation lymphatique avec la région malade. C'est ainsi qu'en injectant directement le sérum dans le péritoine de chiens ou de lapins en pleine évolution de péritonite streptococcique, on peut enrayer l'infection et sauver les animaux, alors qu'une dose de sérum beaucoup plus forte injectée sous la peau eut été sans effet. Dans ces expériences, rien n'est plus intéressant que de ponctionner le péritoine avant l'injection de sérum et une quinzaine de minutes après. Tandis que le liquide retiré en premier lieu montre les leucocytes vides de streptocoques et ceux-ci se trouvant en grande quantité à l'état libre, celui retiré en second lieu indique que la phagocytose a fonctionné avec une telle énergie qu'on ne trouve plus guère de microbes libres.

La supériorité d'une distribution rationnelle de sérum se laisse

[1] J. Denys et L. Marchand, « Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection de sérum antistreptococcique de cheval et, d'un nouveau mode d'application du sérum. » (*Bulletin de l'Académie royale de Belgique*, 1896.)

démontrer d'autre façon encore. Si on inocule des streptocoques virulents dans l'oreille du lapin, on voit au bout de quelques heures une plaque rosée apparaître au niveau de l'injection; en même temps la température devient fébrile. Si l'on n'intervient pas, l'inflammation s'étend à toute l'oreille et à la tête, et l'animal succombe, mais si, après l'apparition de la plaque initiale, alors que la fièvre est déjà élevée, on injecte autour d'elle un centimètre cube de sérum, son extension s'arrête, elle s'affaise et l'animal est sauvé. On n'obtiendrait pas le même effet avec 10 centimètres cubes injectés sous la peau du dos.

Enfin, chez l'homme nous avons pu nous convaincre de nombreuses fois que les érésipèles et les lymphangites streptoconiques sont coupés par des doses de sérum relativement petites, si celui-ci au lieu d'être injecté loin du foyer de l'infection, est distribué autour du foyer de façon à barrer la voie à une extension nouvelle ou est inoculé de façon à le faire véhiculer par les lymphatiques aux régions ou aux ganglions malades.

Le choix du lieu d'injection n'est pas seulement important pour le sérum antistreptococcique, mais on peut présumer légitimement qu'il l'est tout autant pour tous les sérums qui mettent la phagocytose en branle. Cette prévision s'est effectivement réalisée pour le sérum antipesteux [1]. Injecté dans le foyer lui-même (péritoine, tissu cellulaire du cobaye), il guérit des animaux qui auraient certainement succombé si le sérum avait été injecté loin du foyer, même à dose beaucoup supérieure.

Les sérums qui ont pour mission d'actionner la phagocytose, ne peuvent naturellement sortir leurs effets qu'avec la coopération des leucocytes. Or, celle-ci peut faire défaut soit parce que les toxines microbiennes vont par diffusion paralyser les globules blancs dans les vaisseaux qui traversent ou avoisinent la région malade, et dans ce cas elles rendent la diapédèse impossible, soit parce qu'elles vont agir au loin, sur les centres producteurs des leucocytes et tarissent leur production.

Dans des recherches non encore publiées, M. Rodhain a montré dans notre laboratoire que cette dernière éventualité, à savoir l'arrêt de la production leucocytaire, est la cause de l'insuccès du sérum antistreptococnique à certain stade de l'infection. Il s'est servi d'un streptocoque extrêmement virulent pour le chien. Injecté à l'extrémité d'une patte postérieure, ce streptocoque produit un phlegmon. à marche très rapide, remontant le long de la jambe, de la cuisse et finalement envahissant les parois abdominales. La mort survient généralement en moins de vingt-quatre heures. Aussi longtemps que l'infection n'a envahi qu'une partie

[1] DENYS et TARTAKOFSKY, *Bulletin de l'Académie royale de Belgique*, 1900.

de la cuisse, les injections de sérum peuvent enrayer le mal et sauver les animaux, mais quand elle s'est étendue à toute la cuisse, la mort est inévitable, malgré des doses énormes de sérum. Chose curieuse, le sang des animaux qui succombent dans ces conditions, peut chez d'autres prévenir ou guérir les infections moins avancées. La façon dontse comporte la richesse leucocytaire du sang explique très bien pourquoi la mort survient fatalement à une certaine phase, malgré l'injection de fortes doses de sérum. Si l'on fait la numération des globules blancs dans les différentes phases de l'infection, on note d'abord une augmentation modérée, puis on constate le retour au chiffre primitif et enfin une diminution de plus en plus forte, finalement on ne trouve plus que le quart ou le cinquième du nombre initial. Or, par de nombreuses expériences, M. Rodhain à pu constater que la phase d'inactivité du sérum correspond précisément à la phase de la raréfaction leucocytaire, c'est-à-dire à la phase de non-fonctionnement des centres producteurs des leucocytes, lesquels sont les collaborateurs indispensables du sérum. Ce qui prouve du reste que les leucocytes diminuent dans le sang par suite d'un recrutement insuffisant, et non par suite d'une diapédèse plus active, c'est que les régions dont l'infection coïncide avec la forte hypoleucocytose sont très pauvres en éléments émigrés.

On peut, croyons-nous, résumer ces notions sur la phagocytose des microbes dans les propositions suivantes :

1° Chez les animaux vaccinés, la phagocytose dépend, dans les cas étudiés jusqu'à présent, de la présence dans le sang d'une substance qui se précipite avec les englobulines. Les leucocytes ne révèlent pas de propriétés nouvelles;

2° Cette substance actionne la phagocytose en produisant une modification physique du microbe;

3° Cette substance est spécifique;

4° Pour agir avec énergie, elle doit se trouver en état de concentration convenable; de là l'indication de la faire parvenir au foyer d'infection aussi peu diluée que possible;

5° Cette substance étant incapable de détruire les microbes par ellemême, la paralysie des leucocytes ou l'arrêt de leur production lui enlève ses moyens d'action.

Il est admis actuellement par tout le monde qu'un microbe peut être tué à l'intérieur de l'organisme sans qu'il soit phagocyté, par les alexines (Buchner) dissoutes dans le sérum et qui, agissant sur lui, soit directement soit avec le concours d'autres substances. (Bordet, Ehrlich, Morgenroth.) Cette doctrine, mise d'abord en avant par Buchner, n'a pas

fait son chemin sans difficultés. Elle fut combattue surtout par M. Metchnikoff, qui expliquait la mort des microbes introduits dans le sérum par le changement de milieu. Nous fûmes amenés, à plusieurs reprises, à combattre l'opinion du savant français, soit directement, soit dans les travaux de nos élèves. C'est ainsi que M. Leclef [1] montra que les spores du bacille du foin au moment de leur germination sont très sensibles à l'action microbicide du sérum non chauffé; or, dans ce cas, on ne peut invoquer le changement de milieu, puisque le bacille qui sort de la spore n'a pas connu d'autre milieu. Le même auteur [2] établit que les microbes banaux, pas pathogènes du tout, sont extrêmement sensibles aux alexines, contrairement aux microbes pathogènes. Un autre de nos élèves, M. Thiltges [3] essaya de poursuivre dans les tissus mêmes les modifications d'un microbe de grande taille, facile à étudier et injecté dans des conditions telles que la phagocytose ne pouvait être rendue responsable du sort du microbe. Il choisit le bacille du charbon, qu'il injecta à haute dose sous la peau de pigeons. Puis, par des ponctions faites au point d'inoculation, il put assister à toutes les phases de la dégénérescence du bacille jusqu'à sa fonte complète, sans qu'on put faire intervenir la phagocytose, la diapédèse faisant quasi totalement défaut, comme c'est généralement le cas chez les oiseaux. Le sort des bacilles du charbon injectés au pigeon, constituait ainsi une preuve nette de la possibilité d'une destruction extra-cellulaire d'un microbe à l'intérieur de l'organisme même.

Actuellement, l'intervention des alexines *in vivo* comme moyen de lutte contre les microbes est admise par tout le monde.

Dans un travail fait sous notre inspiration, le Dr Van de Velde [4] démontra le premier que l'action bactéricide du sérum s'accroît considérablement là où s'accumule les leucocytes polymorphes. Un exsudat pleural de lapin riche en leucocytes et centrifugé est au moins dix fois plus bactéricide que le sérum du sang du même animal. Plus tard Hahn, Schattenfroh et Bail réussirent à prouver que ces leucocytes en se détruisant abandonnaient des substances bactéricides en quantité abondante. Il n'est pas douteux que là où il y a concentration leucocytaire, il y a en

[1] J. Leclef, « Étude sur l'action sporicide des humeurs. » (*La Cellule*, 1894.)

[2] J. Leclef, « Rapport entre le pouvoir pathogène des microbes et leur résistance au sérum. » (*Ibid.*)

[3] N. Thiltges, « Du rôle des humeurs dans la défense des oiseaux contre le bacille du charbon. » (*Zeitschrift für Hygiene*, 1898.)

[4] Van de Velde, « Étude sur le mécanisme de la virulence du staphylocoque pyogène. » (*La Cellule*, 1894.)

même temps concentration des alexines. Tantôt cette concentration est assez forte pour détruire les microbes, tantôt elle ne fait que gêner et ralentir leur développement.

Nous nous permettons de relater brièvement deux observations qui nous semble mettre hors de doute cette dernière action chez l'homme. Dans les deux cas il s'agissait de pleurésies streptococciques aigues, récentes, avec exsudat abondant, non transparent, mais louche. A l'examen microscopique, on put constater que les leucocytes, assez nombreux, avaient des mouvements amœboïdes très actifs; entre les leucocytes, on observait par-ci par-là des chaînettes de streptocoque, mais relativement clairsemées. Les recherches les plus minutieuses ne purent faire découvrir la moindre phagocytose. Une dizaine de centimètres cubes de ces épanchements, retirés par ponction, furent filtrés sur papier buvard à la température de 37°. On obtint ainsi un liquide clair, dépourvu de leucocytes et de streptocoques. Une partie de ce liquide fut chauffé à 60° pour détruire les alexines, les deux portions, chauffée et non chauffée, furent ensemencées avec une trace de l'exsudat comme tel et placées à l'étuve. Huit heures après, la portion chauffée renfermait une culture de streptocoques, tandis que le développement microbien était quasi nul dans la portion non chauffée. Dans celle-ci existaient par conséquent des substances bactéricides en quantité notable, que la chaleur n'avait pas détruite. Ce qui prouve bien que ces substances n'agissaient pas seulement *in vitro*, mais aussi dans la plèvre des malades, c'est le résultat d'une nouvelle ponction faite après l'expérience dans les tubes. Ce second examen microscopique prouva que les chaînettes n'étaient ni plus nombreuses ni plus longues, elles étaient restées rares, et il n'y avait pas plus de phagocytose que lors du premier examen. L'absence de pullulation ne pouvait donc s'expliquer que par des substances dissoutes dans le plasma, lesquelles dans ces cas exerçaient une vraie action suspensive sur le développement des streptocoques, sans pourtant arriver à les tuer. Pour fournir sur ces observations tous les renseignements essentiels, il est utile d'ajouter que dans l'intervalle des deux ponctions, la masse de l'exsudat ne s'était pas sensiblement modifiée, de sorte qu'on ne pouvait expliquer la constance du nombre des chaînettes par une augmentation de l'exsudat, augmentation qui aurait masqué une pullulation réelle.

A notre avis, cette contrainte éprouvé par les micobes dans leur développement par suite de l'action de substances bactéricides insuffisamment inactives pour les tuer, joue un rôle important dans la défense de l'organisme; elle facilite et complète la tâche de la phagocytose.

Il y a lieu de se demander si les leucocytes polymorphes sont seuls

capables d'élaborer des alexines; M. Wauters [1] a, en effet, prouvé que l'on peut extraire des substances bactéricides du foie, des reins, du pancreas, des capsules surrénales, des testicules et surtout du tissus conjonctif et des poumons. On peut émettre la supposition que ces substances jouent également un rôle dans la protection des animaux supérieurs et de l'homme.

En résumé, pour se défendre contre les microbes, l'organisme se sert à la fois et des leucocytes à noyau polymorphes et des alexines dissoutes dans les humeurs. Des substances spécifiques renforcent chez les animaux vaccinés l'action de ces deux facteurs.

(1) G. WAUTERS, « Sur la répartition des substances bactéricides ». (*Arch. de méd. expér.*, 1898.)

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Première question. — *Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques.*

Rapport présenté par M. le Professeur Dr BELFANTI,
Directeur de l'Institut sérothérapeutique de Milan.

Comme le thème est fort étendu, je me bornerai à résumer rapidement l'état actuel de nos connaissances relativement aux sérums antitoxiques.

Nous sommes certainement déjà bien éloignés de l'époque où, pendant le XVe Congrès de médecine qui eut lieu à Berlin, M. Behring, après avoir déclaré que toutes les tentatives entreprises pour préparer des antitoxines chimiquement pures avaient été vaines, ajoutait :

« Il ne s'agit pas d'une substance chimique, mais bien d'une force qu'on ne saurait isoler. De même que le fer est porteur de la force magnétique, de même les substances albuminoïdes sont, dans le sang, les véhicules de la puissance antitoxique. »

Quoique nos connaissances sur la constitution chimique des toxines et antitoxines ne se soient pas encore enrichies de faits révélant leur composition intime, toutefois un très grand nombre d'études ont jeté beaucoup de lumière sur ce sujet. Personne ne croit plus qu'il s'agit d'actions comparables aux phénomènes magnétiques ; il s'agit d'actions chimiques.

Que l'on me permette ici de déplacer l'ordre de la question et de considérer d'abord l'origine des substances antitoxiques des sérums ; j'envisagerai ensuite le mode d'action.

Vous savez que pour ce qui a rapport à la genèse des substances antitoxiques qui se trouvent dans le sang des animaux vaccinés, les savants se divisaient d'abord en deux camps; les uns considéraient ces substances comme le résultat de la transformation directe au sein de l'animal des matériaux de culture injectés; les autres, au contraire, les regardaient comme la conséquence de la réaction de l'organisme contre les substances toxiques des cultures.

M. Behring, par exemple, pour l'antitoxine tétanique, admettait qu'elle était le produit d'une réaction spécifique de l'organisme vivant, due aux altérations biologiques déterminées par le poison du tétanos, soit que le poison ait été injecté comme tel à l'animal, soit qu'il ait été produit dans le corps même par le bacille du tétanos. A l'appui de cette opinion, M. Behring invoquait les faits suivants :

La quantité de substance immunisante produite par l'animal n'est pas en rapport avec la quantité de poison injecté.

Elle est en rapport, au contraire, avec le degré de la réaction spéciale déterminée dans l'animal par le poison; elle est d'autant plus considérable que la réaction est plus forte.

D'autres savants, au contraire, étaient d'avis que la substance immunisante représente simplement une modification, opérée par l'organisme, de la toxine elle-même, et nous voyons M. Tizzoni déduire de ses longues et profondes études sur le tétanos, que, dans la vaccination, la quantité des matériaux antitoxiques produits n'est pas supérieure à la quantité des matériaux introduits par l'injection de culture; bien plus, elle est même inférieure, de sorte que, loin de constater une production, par l'animal, de matériaux immunisants, on observe au contraire une perte de ceux que l'on a fait pénétrer dans l'organisme.

Il ne paraît plus aujourd'hui que l'on puisse admettre, au point de vue chimique, une genèse directe des antitoxines au dépens des toxines correspondantes. Suivant M. Ehrlich, les antitoxines seraient des corps absolument différents des poisons, n'ayant rien de commun avec ces derniers.

Tous ceux qui se sont occupés de la préparation des sérums antitoxiques et surtout du sérum antidiphtérique savent que des animaux soumis au même traitement, recevant la même toxine injectée en même quantité, donnent un rendement fort différent en unités antitoxiques, et l'assertion de M. Behring, d'après laquelle il n'y a pas de rapport quantitatif fixe entre la dose de toxine injectée et la quantité d'antitoxine produite, est indiscutablement vraie.

On observe même, surtout chez les chevaux déjà épuisés, c'est-à-dire chez lesquels, comme le dit justement M. Dzierzgowski, les cellules pro-

ductrices sont devenues névrasténiques, que l'introduction de la toxine, au lieu d'augmenter la valeur immunisante du sérum, la fait diminuer. Ce fait avait d'ailleurs déjà été vu par MM. Behring et Madsen.

Une autre preuve de cette complète indépendance de rapports entre stimulant et produit, c'est le fait constaté par plusieurs observateurs, tels que Madsen et Salomonsen, que l'antitoxine peut se renouveler dans le sang après une saignée, sans que l'on ait fait une nouvelle injection de toxine.

Ajoutons que MM. Roux et Martin ont les premiers établi que dans le sérum de chevaux neufs, nullement traités par la toxine diphtérique, et chez lesquels on ne saurait admettre une infection précédente par le bacille diphtérique, on trouve parfois des unités antitoxiques contre la diphtérie. Ce fait fut aussi établi ensuite pour l'homme, et Wassermann observe même que dans 80 cas sur 100 on trouve une antitoxine naturelle.

La même chose fut retrouvée dans le sérum de femmes enceintes, au cours d'expériences faites par M. Raineri dans mon institut.

Certes ce n'est qu'avec un peu d'hésitation que l'on se résigne à admettre que la toxine ne doit absolument pas prendre part directement à la production de son antagoniste, et qu'elle n'est qu'un stimulant pour la cellule, d'autant plus qu'il s'agit d'un stimulant spécifique qui doit développer un produit aussi éminemment spécifique, tel que l'antitoxine. Certes, l'idée d'une participation plus directe est si suggestive qu'il nous faudrait des preuves plus convaincantes que celles que nous venons d'exposer pour l'exclure d'une manière absolue.

Nous ne pourrons nier avec une certitude absolue la participation d'un constituant quelconque de la toxine dans la production de l'antitoxine, que lorsque nous saurons quels sont les éléments chimiques constituants de la toxine, et qu'aucun d'eux ne prend part à la production du corps antagoniste.

Malheureusement nos connaissances sur les toxines et sur leur nature n'ont guère fait de progrès depuis que MM. Roux et Yersin, Roux et Vaillard nous les ont décrites dans leur travail sur le tétanos et sur la diphtérie, et ont mis en évidence leurs affinités avec les enzymes.

On crut que l'on avait jeté plus de lumière sur elles et sur les enzymes en général lorsqu'on annonça qu'on avait réussi à préparer des toxines diphtériques en dehors des albuminoïdes, mais malheureusement personne n'a pu renouveler ces expériences.

Quelques enzymes et peut-être les toxines bactériennes aussi ne sont certainement pas de nature albuminoïde. Jacoby et Hausmann, le premier pour la ricine et le second pour l'abrine, ont réussi par la

digestion suivie de la précipitation fractionnée par le sulfate ammonique, à isoler le principe actif qui ne donnait plus la réaction du biuret.

Dans des expériences que j'ai faites moi-même en cultivant le bacille diphtérique dans la levure digérée suivant Kutcher et où la réaction du biuret n'était plus possible même après concentration du liquide, j'ai obtenu de la toxine diphtérique mais en petite quantité et sans pouvoir exclure le doute qu'il n'y soit resté des traces de peptone, car il me paraît certain qu'une bonne toxine diphtérique ne pourrait se produire sans un bouillon riche en peptones (Naegel).

Si toutefois la connaissance des toxines n'a pas fait beaucoup de progrès du côté chimique, Ehrlich, Madsen, etc., ont approfondi l'étude physiologique de la toxine diphtérique, se fondant sur la manière dont elle sature son sérum antitoxique, et ont découvert que, à côté du vrai poison, il y en a d'autres plus ou moins profondément modifiés, capables eux aussi de neutraliser l'action antitoxique, tels que les toxoïdes, les toxones, etc.

Rigoureusement nos connaissances sur la toxine sont toutefois très bornées et nous devons nous contenter de la définition qu'en a donnée M. Opehneimer, que *la toxine est tout ce qui produit de l'antitoxine.*

C'est pourquoi, acceptant pour le moment les faits tels qu'ils se présentent à nous, nous devons à notre tour conclure que : suivant toute vraisemblance l'antitoxine est un produit antagoniste formé aux dépens des matériaux de l'organisme sans la participation d'éléments provenant des molécules toxiques mêmes.

« Si l'on admet que la formation d'antitoxine (dit *Dzierzgowsky*) n'a lieu qu'à la suite de l'introduction dans l'organisme de la toxine et que le mélange neutre (physiologiquement inactif) d'antitoxine et de toxine, préparé *in vitro*, n'est pas capable de produire d'antitoxine dans l'organisme, il faut conclure naturellement que l'antitoxine peut être élaborée dans l'organisme par des cellules, seulement au niveau de leur contact immédiat avec la toxine, soit sous la peau, dans le tissu cellulaire sous-cutané soit dans le tissu musculaire, car si l'antitoxine pouvait être élaborée dans un autre point de l'organisme, elle aurait dû se produire aussi à la suite d'une injection du mélange neutre, car la toxine ne peut pénétrer dans aucun autre point de l'organisme que par la voie sanguine, où elle se trouve neutralisée comme dans un tube à essai.

« Quelles sont les cellules du tissu sous-cutané ou musculaire qui président à la fabrication de l'antitoxine, c'est là encore une question ouverte; il est bien possible que cette fonction appartienne aux phagocytes; en tout cas, elle ne peut pourtant appartenir qu'à des phagocytes immobiles, fixes (parmi lesquels M. Metchnikoff place certaines cellules

conjonctives et musculaires), car on n'observe guère au point d'inoculation un afflux des leucocytes mobiles ».

Mais si les notions que nous venons d'exposer peuvent servir pour nous donner une idée grossière du mode d'origine des sérums antitoxiques et peut-être de ceux qui sont produits par les endotoxines, trop d'autres substances concourent à l'immunité qui n'ont pas cette façon de se produire.

A côté des toxines solubles et des endotoxines bactériennes, à côté des produits de défense de l'organisme qu'on connaît aujourd'hui, antitoxines, substances immunisantes, agglutinines, n'existe-t-il pas d'autres produits dont l'origine doit être recherchée non pas dans la bactérie, mais dans les éléments cellulaires de l'animal infecté? Il est évident que lorsque, par exemple, un leucocyte se détruit sous l'influence d'une leucolysine bactérienne, il dégage des produits qui ne peuvent être indifférents pour l'économie. De ces toxiques, que l'on appelle « secondaires » on a beaucoup parlé jusqu'ici, mais on n'a recueilli que peu de faits concrets, et leur importance dans l'infection est encore bien loin d'être établie. Sur ce sujet il nous vient quelque lumière des travaux de M. Casagrande et surtout de M. T. Carbone. Ce dernier a étudié surtout l'action toxique de chaque composant de la cellule, isolé autant que le permettent les moyens de la technique actuelle et, s'appuyant surtout sur les travaux de Délézenne, il a pu nous présenter un tableau synthétique des graves et complexes modifications physiologiques qui suivent la destruction des leucocytes et de bien des protoplasmes cellulaires en général, dans le torrent circulatoire : abaissement de la pression sanguine, phénomènes comateux et convulsifs et, ce qui est une indication précieuse, diminution de la coagulabilité du sang. Étudiant ensuite l'infection diplococcique du lapin il a pu démontrer qu'effectivement l'invasion des diplocoques dans le sang va de pair avec la destruction des leucocytes, et celle-ci est à son tour proportionnelle à la diminution de la coagubilité du sang et à la gravité des symptômes généraux de l'infection. En somme, pour lui, le lapin succombe à la septicémie diplococcique parce qu'il est empoisonné par les produits de la destruction des leucocytes (et peut-être d'autres cellules, endothèles, etc.) dans le sang. Mais il y a plus : M. Carbone put encore retirer des organes du lapin sain une substance capable de conférer au lapin même une immunité parfois fort solide, contre l'infection pneumococcique. M. Carbone précipite, dans l'extrait aqueux des différents viscères mélangés, les nucléoprotéides, par addition d'acide acétique; il les traite ensuite avec de l'alcool, puis il les extrait au moyen de HCl à 1 p. c. et précipite le filtrat acide par NH^3. Dans ce précipité, qui contient les composants basiques de la cellule, c'est-à-dire des sub-

stances qui ont la nature chimique de l'histone, se trouve la substance immunisante, qui, introduite dans le péritoine ou sous la peau du lapin, le rend après dix à quinze jours capable de résister à une dose même vingt fois mortelle de pneumocoque très actif.

La substance immunisante ne serait cependant pas identique à l'histone, mais elle y adhérerait seulement, entraînée d'abord par le précipité acétique des nucléoprotéides, et cela expliquerait l'inconstance que l'on observe parfois dans les résultats; l'histone retiré du cerveau, du foie, des reins, est inactif. La substance immunisante (d'après une communication verbale de M. Carbone) résiderait dans la rate, peut-être dans les leucocytes.

Quant à l'action physiologique de cette substance, quant au mécanisme de l'immunité et à la possibilité d'étendre ces expériences à d'autres infections (jusqu'à présent on a obtenu des immunités partielles du lapin contre le charbon), les recherches que M. Carbone a déjà commencées nous renseigneront, et il est à souhaiter que d'autres savants le suivent sur cette voie fort promettante. Pour le moment, on peut déjà affirmer que l'immunité est due à des anticorps existant dans le sérum, car M. Carbone a pu (communication verbale) obtenir, chez le chien traité par l'histone du lapin, un sérum capable de prévenir et de guérir l'infection pneumococcique du lapin même. Je désire encore signaler que M. Casagrande a confirmé en partie les faits et les considérations de M. Carbone, en y ajoutant de nouvelles données; en effet, il aurait réussi à immuniser le lapin contre le diplocoque, au moyen d'injections de simples extraits de leucocytes congelés.

Ce que nous avons exposé jusqu'ici découle des faits que nous ont fait connaître les continuelles expériences de ces dernières années, grâce auxquelles on a pu attribuer à des organes spéciaux la production des substances protectrices et éclaircir ainsi quelque peu le mode de formation et l'origine de ces matières.

Mais les expérimentateurs, désireux d'approfondir leurs recherches, ne pouvaient être satisfaits de ces notions qui, autrefois, pouvaient paraître suffisantes, mais semblent maintenant trop superficielles.

La nécessité de se faire une idée de la molécule complexe qui régit le travail des cellules productrices d'antitoxines, le désir de donner une explication plus intime des faits de l'immunité, ont poussé M. Ehrlich à créer sa géniale théorie des chaînes latérales, que les nombreux travaux de ces dernières années ont largement illustrée.

Cette théorie ne se borne pas à expliquer des faits d'immunité : c'est encore à elle qu'ont eu recours MM. Nencki et Sieber pour expliquer la multiplicité d'action de la molécule de la pepsine.

Ils conçoivent cet enzyme comme une molécule géante, ayant autour de son noyau principal des molécules latérales plus petites, complexes également. Si l'on fait bouillir le suc gastrique, la molécule géante de la pepsine se décompose en nucléoprotéide, albumose, lécithine et acide chlorhydrique. Ils considèrent ces substances comme des molécules latérales, dont l'une a une action hydrolytique sur l'albumine, l'autre coagulante sur la présure, l'autre, au contraire, précipitant les albumoses (plastéine de Danilewsky).

La spécificité de ces molécules latérales qui sont des diastases à fonction unique est peut-être liée à de fort petites variations des composants; ainsi, MM. Nencki et Sieber sont d'avis que dans la molécule géante de la pepsine, la partie qui dissout l'albumine est celle qui contient le chlore, car, sous l'influence d'alcalis très faibles, le groupe de la pepsine est bientôt décomposé.

Au reste, nous pouvons supposer qu'un même groupe enzymatique jouit de propriétés multiples, hypothèse qui est appuyée par les expériences de Croft-Hill sur certaines diastases à action réversible; à moins qu'il ne s'agisse encore dans ce cas d'une même molécule avec des chaînes latérales à fonctions différentes.

M. Ehrlich considère justement la cellule ou mieux le protoplasme cellulaire comme une molécule à plusieurs chaînes latérales dont les fonctions seraient multiples et qui pourraient soit absorber les matériaux nécessaires à la nourriture de la cellule, soit participer aux réactions contre les toxiques et agents pathogènes en général.

Cette théorie, sans doute, sert admirablement à expliquer les phénomènes compliqués de l'hémolyse sur lesquels d'autres rapporteurs bien plus compétents que moi ont largement insisté.

J'aimerais m'arrêter plutôt sur des faits qui sont désormais acquis à la science et qui éclairent au point de vue chimique le mode d'action et l'origine de bien des substances actives des sérums, démontrant les liens qui existent entre les antitoxines et certaines albumines qui circulent dans le sang; on le sait, les antitoxines, suivant la théorie de M. Ehrlich, seraient représentées par ces groupes de récepteurs qui tombent dans le torrent circulatoire, en conséquence de leur superproduction due à l'action du stimulant toxique.

Nous savons, par exemple, que l'antitoxine diphtérique se trouve entièrement dans le sang circulant et que, si on la recherche dans les tissus, on ne l'y trouve qu'en très petite quantité, si faible que l'on peut admettre avec raison que ces doses minimes dépendent de traces de sang restées dans les tissus (Zagari et Calabrese).

MM. Belfanti et Carbone ont établi, en 1897, que l'antitoxine diphté-

rique était en totalité liée à séroglobuline, de sorte qu'ils n'hésitèrent pas à conclure que *globuline* et *activité antitoxique étaient deux choses inséparablement liées entre elles*.

En outre, les susdits auteurs ont nettement spécifié que l'antitoxine n'était pas liée à toute la séroglobuline, mais à une partie spéciale seulement, c'est-à-dire à celle qui dans la précipitation du sérum par un égal volume de solution saturée de sulfate ammonique fractionnément exécutée ($^1/_2$ volume par fois) déposait à la seconde fraction.

La globuline séparée dans la première partie du fractionnement et qui a été nommée ensuite par Hofmeister, euglobuline, ne contenait presque pas d'antitoxine; celle-ci se trouvait, au contraire, dans la seconde fraction globulinique que le même Hofmeister a appelée pseudoglobuline.

La reprécipitation fractionnée de cette seconde portion active a démontré aussi que dans celle-ci la substance immunisante était également distribuée.

Les expériences de MM. Belfanti et Carbone ont été complètement confirmées par MM. Pick, Ide et Lemaire, pour le sérum antidiphtérique, par M. Spiro, pour l'antiprésurant, par M. Leblanc, pour l'hémolyse, etc.

Bien des anticorps connus se trouvent justement associés à la pseudoglobuline, tandis que d'autres (sérum antistreptococcique, anticholérique) seraient liés à l'euglobuline. Pfeiffer et Wolf nient que la substance active du sérum anticholérique soit liée à l'euglobuline, comme le prétendait Pick, car elle serait en très grande partie détruite par le sulfate ammonique.

Pour l'antitoxine diphtérique, il reste acquis d'une manière indiscutable qu'elle se trouve liée à la pseudogobuline d'une manière si intime que même la dialyse fort prolongée ne réussit pas à l'altérer, et les moyens chimiques qui détruisent la globuline (acides faibles, alcalis, digestion pepsique et trypsique) détruisent aussi la substance antitoxique.

Cette inséparabilité des deux substances avait fait avancer à MM. Belfanti et Carbone deux hypothèses possibles sur l'origine de l'antitoxine.

Celle-ci est une substance spéciale unie à la globuline par des liens si étroits que les moyens chimiques actuels ne nous permettent pas de les briser sans la détériorer, ou bien il faut supposer que l'antitoxine n'est que la globuline même qui acquiert cette prérogative.

Cette seconde hypothèse qui pouvait être exprimée en 1897 ne saurait être admise aujourd'hui suivant les théories de M. Ehrlich, car il faudrait supposer que le récepteur des cellules peut être la globuline même.

C'est pourquoi pour l'origine de l'anticorps il faut admettre la première hypothèse, c'est-à-dire que l'antitoxine (récepteur), s'étant détachée de la cellule génératrice, se fixe ensuite à la grosse molécule

globulinique au moyen de quelque chaîne latérale, de façon à en faire partie intégrante.

Mais si la théorie d'Ehrlich nous fait admettre la possibilité de l'hypothèse que je viens d'énoncer, de quelle manière le fait se présente-t-il?

La preuve de l'hypothèse consisterait à détacher de nouveau ce groupe latéral pour le lier à de nouvelles substances où il puisse manifester son action d'anticorps. Si la communication de M. Pröscher, parue dans la *Münchener med. Woch.*, n° 28, 1902, et dans laquelle se savant annonce avoir réussi à isoler l'antitoxine diphtérique exempte d'albumine, se trouve vérifiée par les recherches ultérieures, la question se résoudra d'elle-même. Mais ce fait qui, après ce que je viens d'exposer, est vraiment sensationnel, n'a pas encore été confirmé; c'est pourquoi il faut pour le moment nous borner à une démonstration d'analogie.

Cette démonstration nous est donnée par l'étude de la pseudoglobuline hémolytique.

Nous savons que l'ambocepteur ou sensibilisatrice des globules du lapin se lie lui aussi comme l'antitoxine diphtérique, d'une manière solide à la pseudoglobuline.

Comme j'en avais à ma disposition une certaine quantité maintenue sèche depuis quelques années, j'ai voulu voir si ce groupe hémolytique de la globuline pouvait de nouveau être détaché lorsqu'on le met au contact des globules de lapin, dont il était la substance sensibilisatrice. A une solution de pseudoglobuline à 1 p. c., j'ai ajouté des globules susdits, ceux-ci ayant été au préalable bien lavés par la centrifugation. Après quelque temps de contact, j'ai retiré de nouveau la solution de pseudoglobuline au moyen de la centrifugation, et j'ai lavé de nouveau les globules jusqu'à ce que dans le liquide de lavage, toute trace de globuline eût disparu. Si l'on ajoute alors aux globules ainsi traités de l'alexine d'animaux neufs, l'hémolyse se produit immédiatement.

On peut répéter le même phénomène en enlevant sa toxicité à la pseudoglobuline hémolytique, par le mélange avec des globules rouges de lapin. Une solution de 0.3 de la pseudoglobuline précédente, injectée dans les veines, tue le lapin en quelques minutes; si la même quantité est mise en contact avec des globules *in vitro*, la solution perd son poison qui passe sur les globules rouges; ceux-ci, inoculés, tuent à leur tour le lapin.

De cette façon on réussit donc à détacher de la globuline l'ambocepteur hémolytique qui par conséquent doit être considéré comme un groupe particulier.

On peut admettre qu'un fait pareil pourrait se produire pour l'antitoxine diphtérique, si celle-ci trouvait dans l'organisme une molécule

ou cellule qui ait plus d'affinité pour elle que la pseudoglobuline. Quoi qu'il en soit, nous espérons pouvoir compléter nos résultats, s'il nous est possible d'étudier l'union de la pseudoglobuline antidiphtérique avec la toxine diphtérique, celle-ci étant préparée de manière à ne plus être précipitable par la solution de sulfate ammonique.

P. W. — 10868.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE.. — ZOONOSES.

Première question. — *Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques.*

Rapport présenté par M. le Dr MAX GRUBER,
Professeur à l'Université de Munich.

Die eifrigen Forschungen der letzten Lustren haben uns gelehrt, dass die Zahl der Stoffe unendlich gross ist, welche im lebenden tierischen Organismus zur Bildung der sog. Antikörper Anlass geben, d. h. zur Bildung von Substanzen, die mit den eingebrachten irgendwie reagieren. Auch qualitativ sind diese zur Antikörperbildung Anlass gebenden Substanzen, für welche L. Deutsch den bequemen Namen Antigene vorgeschlagen hat, untereinander sehr verschieden. Wir finden darunter Leibesbestandteile der Bakterien, Bakteriengifte und andere Stoffwechselprodukte der Bakterien, gewisse pflanzliche und tierische Gifte, pflanzliche und tierische Eiweisskörper und Enzyme, Bestandteile des Stromas der Blutkörperchen, Leibesbestandteile vieler tierischer und pflanzlicher Zellen, verschiedene Bestandteile des normalen Blutserums und manche Antikörper selbst. Da wir die meisten Antigene nicht isolieren und ihrer chemischen Natur nach bestimmen können, so wissen wir sehr wenig darüber, auf welcher gemeinschaftlichen oder ähnlichen Beschaffenheit ihre Fähigkeit, zu Antigenen zu werden, beruht. Wir sehen nur soviel, dass die Antigene zum Teil Eiweisskörper, zum Teil hochzusammengesetzte Derivate von Eiweisskörpern sind. Vielversprechende Anfänge einer genaueren Kenntnis der Antigene verdanken wir namentlich den Untersuchungen von Pick in Wien.

Ebenso mannigfaltig wie die Antigene sind bekanntlich die von ihnen veranlassten Antikörper. Wir finden unter ihnen Antitoxine, Antien-

zyme, Bakterienagglutinine, Bakterienpräparine, Bakterienpräzipitine, Zytoagglutinine, Zytopräparine, Eiweisspräzipitine, Antialexine, Antipräparine.

Die Bildung dieser Antikörper ist als nützliche Einrichtung des Organismus aufzufassen, indem durch sie Stoffe, die sich an unrechtem Ort befinden, weggeschafft oder unschädlich gemacht werden. Da man die Entstehung der Antikörper zuerst nach Injektion von Giften und von Bakterien auftreten sah und fand, dass die Antikörper die Bakterien und Gifte unschädlich zu machen vermögen, meinte man zuerst, dass die Antikörperbildung direkt mit dieser Giftigkeit oder Schädlichkeit zusammenhänge und direkt gegen sie gerichtet sei (« Immunkörper »). Allein dies ist nicht der Fall, auch völlig unschädliche oder unschädlich gewordene Stoffe können zur Antikörperbildung führen, wenn sie nur bestimmte, uns allerdings vorläufig ganz unbekannte chemische Charaktere besitzen und an einen Ort im Organismus gebracht werden, an den sie nicht hingehören. Das schlagendste Beispiel dafür, dass es sich hier um einen biologischen Vorgang handelt, der mit Abwehr von Giften direkt nichts zu tun hat, bietet wohl die Entdeckung Metschnikoffs, dass es zur Bildung von Autospermapräparin kommt, wenn man einem Männchen sein eigenes Sperma unter die Haut oder in die Bauchhöhle einspritzt.

Von grösster theoretischer Wichtigkeit ist ferner die in gleichem Sinne sprechende Entdeckung von Pfeiffer und Friedberger, dass die Injektion von heterologem Serum, welches Choleraimmunkörper enthält, oder mit anderen Worten die Cholerabakterien für die Einwirkung des Alexins vorbereitet, die Bildung von Antiimmunkörper veranlasst, obwohl der Immunkörper nur für die Choleravibrionen schädlich, für den tierischen Organismus anscheinend völlig indifferent ist.

Dass die Giftwirkung oder sonstige spezifische Wirkung mancher Antigene mit der Antikörperbildung in gar keinem Zusammenhang steht, geht schlagend auch daraus hervor, dass die Antikörperbildung in der Regel an ganz anderen Orten stattfindet als die Giftwirkung. So ist es klar, dass die Bildung des Gegengiftes gegen ein die roten Blutkörperchen auflösendes Gift nicht in den Erythrozyten erfolgt, die Bildung eines Antialexins, eines Antipräparins nicht im Blutserum. Metschnikoff hat gezeigt, dass sich Antispermapräparin (Antispermatoxin) nach Injektion von Sperma präparierendem Serum auch dann bildet, wenn man das Männchen vorher kastriert hat; dass es sich auch bei jungen Männchen bildet, deren Hoden noch gar nicht funktionieren, und bei Weibchen, also bei Tieren, welche die Organe gar nicht besitzen, in denen das Gift zur Wirkung kommen kann. Auch solche Tiere

bilden nach Injektion eines gewisse Blutkörperchen präparierenden Serums Antipräparin, deren eigene Blutkörperchen durch das injizierte Serum gar nicht geschädigt werden. Und mit der Bildung der Bakterienantitoxine verhält es sich nicht anders. Dass auch in diesem Fall die Antitoxinbildung an ganz anderen Orten stattfindet als die Giftwirkung, geht besonders schlagend aus folgendem Beispiel hervor : Das Zentralnervensystem des Huhns ist ungeheuer empfindlich gegenüber dem Tetanustoxin. Fünf Mausgrammdosen (5 + Ms) Tetanustoxin intracerebral injiziert, töten ein Huhn durch Tetanus (v. Behring).

Andererseits kann man einem Huhn 200 bis 2000 + Ms intravenös injizieren, ohne dass es die geringsten Krankheitserscheinungen zeigt. Es kann also nichts von dem injizierten Gifte bis zum Zentralnervensystem gedrungen sein. Trotzdem bildet das Huhn nach intravenöser Injektion des Giftes reichlich Tetanusantitoxin (Vaillard).

Das Verhältnis zwischen der Giftigkeit oder den sonstigen spezifischen Wirkungen der Antigene und ihrer Fähigkeit, Antikörper zu bilden, ist also kurz dies, dass geradeso wie einige Antigene « zufällig » giftig oder sonstwie aktiv sind, umgekehrt einige Gifte « zufällig » auch die Fähigkeit besitzen, Antikörper zu bilden.

Was die Wirkungsweise der Antikörper anbelangt, so muss es wohl als feststehend angesehen werden dass sie mit den Antigenen (und solchen Stoffen, welche mit den Antigenen eine gewisse chemische Verwandtschaft haben) eine chemische Verbindung eingehen, wobei allerdings der Begriff « chemische Verbindung » wahrscheinlich sehr weit genommen werden muss. Am klarsten lässt sich dies für die Präzipitine und die präzipitablen Substanzen nachweisen. Für die Antitoxine und Toxine scheinen mir vor allem die Experimente von Martin und Cherry durchaus beweisend zu sein, wenn man nicht sehr gewagte Hypothesen machen will.

Lange Zeit hat man sich vorgestellt, dass Antikörper und Antigen sich in ähnlicher Weise rasch, fest und vollständig und in festen Proportionen binden, wie eine starke Base und eine starke Mineralsäure.

In jüngster Zeit ist man aber in dieser Beziehung zu richtigeren Anschauungen gekommen und ich sehe darin den grössten Fortschritt in der Erkentnis der Wirkungsweise der Antikörper, der seit der Feststellung, dass es sich dabei überhaupt um Affinität und unmittelbare Verbindung zwischen Antigen und Antikörper handelt, gemacht worden ist.

Die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper verläuft nicht so wie die zwischen Schwefelsäure und Natronlauge, sondern wie die von Körpern mit schwachen gegenseitigen Affinitäten, die niemals zu

einer vollständigen Bindung, zu einer vollständigen Neutralisation führen.

Da elektrolytische Prozesse in unseren Fällen wohl von vorneherein auszuschliessen sind, wird es sich bei diesen Verbindungen entweder um ähnliche Stoffe handeln, wie die dissoziierbaren Salze schwacher Säuren und Basen oder um Molekularverbindungen in wechselnden Verhältnissen, bei welchen die Avidität des Moleküles A zu den Molekülen B abnimmt in dem Masse, als die Zahl der Moleküle B, die mit dem Moleküle A bereits verbunden ist, grösser wird.

Der Erste, der meines Wissens auf die Vermutung kam, dass Antigen und Antikörper in dieser Weise und nicht nach dem Typus starker Säuren und Basen reagieren, war Bordet. Er kam dazu durch die Beobachtung, dass eine gewisse Menge lytischen Serums auf einmal mit einer gewissen Menge empfindlicher Blutkörperchen versetzt, davon viel mehr auflöst, als wenn man dieselbe Menge Blutkörperchen portionenweise hinzufügt. Die erste Portion der Blutkörperchen nimmt bereits so viel von den wirksamen Stoffen hinweg, dass für die folgenden fast nichts mehr übrig bleibt. Bordet schloss daraus, dass die reagierende Substanz in den Blutkörperchen sich je nach Umständen mit sehr verschieden grossen Mengen der Antikörper verbinden könne.

Dieser Deutung konnte aber immerhin noch die andere gegenübergestellt werden, dass in jedem Blutkörperchen eine grosse Zahl reaktionsfähiger Moleküle vorhanden sei, und dass es zur Lyse schon genüge, wenn auch nur ein Teil dieser Moleküle mit dem Antikörper in Verbindung eingeht. Werden dem Serum viele Blutkörperchen auf einmal hinzugefügt, so bekommt jedes so viel davon ab, dass seine Lösung eintritt, aber nicht genug, um alle seine Moleküle zu sättigen. Wird aber eine kleine Menge hinzugefügt, so verbinden sich alle ihre reaktionsfähigen Moleküle mit dem Antikörper, so dass dieser mehr oder weniger vollkommen aufgebraucht wird. Nach dieser Deutung würde die Verbindung Antikörper-Antigen stets die gleiche Konstitution haben.

Dieselbe Einwendung könnte man auch noch gegen die schönen Feststellungen von Eisenberg und Volk machen, dass sich Agglutinin und agglutinable Elemente je nach den relativen Konzentrationsverhältnissen in sehr wechselnden Mengen miteinander verbinden. Dieser Einwand ist aber kaum mehr möglich gegenüber dem Nachweise Eisenbergs, dass sich auch Präzipitin und präzipitable Substanz genau ebenso zueinander verhalten und von entscheidender Wichtigkeit sind die Feststellungen von Eisenberg und Volk, Eisenberg, Landsteiner, Joos, dass sich die Reaktion zwischen Agglutinin und aggluti-

nabler Substanz, Präzipitin und präzipitabler Substanz niemals vollendet, dass stets neben der fertigen Verbindung unverbundene Reste beider Reagentien nachweisbar sind, dass sich also stets ein Gleichgewichtszustand zwischen den verbundenen und unverbundenen Mengen der reagierenden Stoffe herstellt, dass die Reaktionen reversibel, die Verbindungen dissoziierbar sind.

Grösste grundsätzliche Bedeutung hat dann der Nachweiss, dass sich der Verlauf der Reaktion zwischen Toxinen und Antitoxinen bei fraktioniertem Zusatze des Antitoxins zum Toxin, einer Reaktion, die bisher als äusserst verwickelt betrachtet wurde, durch eine stetige Kurve darstellen lässt, die durchaus so wie die Kurven der Reaktionen zwischen Körpern mit schwachen Affinitäten verläuft (Arrhenius und Madsen, Gruber und von Pirquet).

In einer wahrhaft klassischen Abhandlung haben Arrhenius und Madsen speziell für die Kurve der Reaktion zwischen dem Tetanolysin und seinem Antitoxin bewiesen, dass sie durch dieselbe Formel ausdrückbar ist wie die Reaktion zwischen der schwachen Säure Borsäure und der schwachen Base Ammoniak.

Diese Erkenntnis des allgemeinen chemischen Charakters der Antikörperreaktionen als Reaktionen schwacher und in ihrem Effekte veränderlicher Affinitäten wirft mit einem Schlage Licht auf eine Reihe auffälliger Tatsachen der Immunisierung und Heilserumwirkung, über die man sich lange vergeblich den Kopf zerbrochen hat.

Für den Fall der Tetanolysinbindung ist es als mit absoluter Sicherheit bewiesen anzusehen, dass es sich um eine chemische Reaktion im engeren Sinne mit fester Proportion der reagierenden Stoffe handelt. Dieser Beweis hat natürlich ein ungeheueres Gewicht für die Auffassung aller verwandten Reaktionen. Wir werden aber bald sehen, dass es ausser den früher besprochenen Beobachtungen von Bordet und von Eisenberg und Volk noch andere gibt, welche darauf hinzudeuten scheinen, dass wenigstens bei einem Teile der Antikörperreaktionen Molekularverbindungen in variablen Proportionen im Spiele sein könnten.

Es ist daher nicht unwichtig zu betonen, dass sich sehr viele einschlägige Tatsachen gleich gut erklären lassen, ob variable Molekülverbindungen oder dissoziierbare chemische Verbindungen zwischen Toxin und Antitoxin vorliegen; notwendige Voraussetzungen der Erklärung sind lediglich, dass Toxin und Antitoxin nur schwache Affinitäten zueinander haben und dass niemals vollständige Neutralisation des Toxins durch das Antitoxin erreicht wird.

Die schwachen Affinitäten des Toxins neben seiner geringen Diffu-

sionsfähigkeit erklären in einfachster Weise die verhältnismässig lange Inkubation auch nach unmittelbarer Applikation des Giftes auf das giftempfindliche Gewebe. Körper mit schwachen Affinitäten reagieren träge, besonders dann, wenn sie in so hochgradigen Verdünnungen zur Wirkung kommen, wie dies bei den Intoxikationen mit den Bakteriengiftlösungen sicherlich der Fall ist.

Durch das Unvollständigbleiben der Bindung wird jener Versuch Buchners verständlich, der seinerzeit so grosses Aufsehen gemacht hat : ein für Mäuse « neutrales » Gemisch von Tetanustoxinlösung und Antiserum zeigte sich noch giftig gegenüber Meerschweinchen. In der Mischung sind geringe Mengen dissoziierten freien Giftes vorhanden; zu klein, um bei den Mäusen wahrnehmbare Störungen hervorzurufen, aber gross genug für die empfindlicheren Meerschweine. Ganz gleichlautend ist die Erklärung für den Versuch von Roux und Vaillard, wobei ein Toxin-Antitoxingemisch, das für normale Meerschweine unschädlich war, solche, die mit Vibr. Massauah vorbehandelt worden waren, krank machte.

Würde es sich nicht um Dissoziation, sondern um successive Herabsetzung der Avidität des Toxins zu gewissen Stoffen in den giftempfindlichen Zellen bezw. in den antitoxinbildenden Zellen und Organen handeln, bedingt durch die Verbindung mit einer steigenden Zahl von Antitoxinmolekülen, so wären die angeführten Tatsachen so zu erklären, dass die Avidität des Toxins noch nicht genügend herabgesetzt war.

Aus der unvollständigen Bindung des Giftes, bezw. aus der unvollständigen Vernichtung der Avidität erklärt sich sehr einfach die allen Kinderärzten bekannte Tatsache, dass selbst sehr grosse Dosen von Heilserum nicht imstande sind, postdiphtheritische Lähmungen, Herzschwäche, allgemeinen Kräfteverfall (« diphterischer Marasmus » Heubners) mit Sicherheit auszuschliessen. Ein kleiner Teil des Giftes entwischt eben der Bindung durch das Antitoxin. Je grösser die Antitoxinmenge in den Säften ist, um so kleiner wird dieser Bruchteil sein, und man versteht so, warum unbedingt grosse Dosen Heilserum notwendig sind, wenn man befriedigende Erfolge erzielen will.

Aber selbst bei der grössten Anhäufung von Antitoxin im Blute wird das in grösserer Menge neueingeführte Toxin nicht sofort und nicht ganz gebunden werden und daraus erklärt sich die merkwürdige von v. Behring ermittelte Tatsache der Ueberempfindlichkeit hochimmunisierter Pferde, Schafe, Ziegen gegen das Toxin trotz ungeheuerer Mengen von Antitoxin im Blute. Nehmen wir z. B. die Immunisierung gegen Tetanustoxin. Bei jeder neuen Toxininjektion bleiben Spuren von Toxin ungebunden. Diese Spuren werden, wie Meyer

und Ransom bewiesen haben, rasch von den motorischen Nervenendplatten aufgenommen und in den motorischen Nerven, vor dem Antitoxin geschützt, bis zu den Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarks fortgeleitet. Sind diese nicht durch vorsichtige Herstellung der « Grundimmunität » gegen das Gift unempfindlich geworden, so werden sie geschädigt; vielleicht nicht so stark, dass daraus zunächst merkliche Störungen resultieren, aber stark genug, um sie gegen die nächste Dosis Gift empfindlicher zu machen. Schädigung addiert sich zu Schädigung, bis endlich bei einer neuen Giftzufuhr das Tier unter einem Tausendstel, ja einem Millionstel der Dosis zusammenbricht, die dem normalen Tiere noch nicht merklich schadet.

Je geringer die Reste des unverbundenen Toxins sind, umsomehr Antitoxin braucht es, um diese Reste zu binden, bezw. je mehr die Avidität des Toxins zum Antitoxin durch Bindung von Antitoxinmolekülen bereits geschwächt ist, um so träger und unvollständiger wird die Vollendung der Reaktion. So erklären sich die Unterschiede des sog. direkten und indirekten Giftwertes der Toxinlösungen.

Ganz ebenso sind beide Erklärungen zulässig für die schönen Beobachtungen über die allmähliche Vernichtung der Alexinwirkung durch fraktionierten Zusatz von Antialexinserum, durch welche Bordet neuerdings seine Hypothese von den variablen Proportionen der Verbindung Toxin-Antitoxin gestützt hat.

Aus dem Einfluss der Grösse der reagierenden Mengen wird auch leicht verständlich, dass nach Pfeiffer und Friedberger 15,000 mal mehr Choleraantiserum mit Choleravibrionen zusammen injiziert werden muss, um die Neubildung von Choleraantikörpern zu verhindern, als zur Bakteriolyse ausreicht. Der zur Antitoxinbildung Anlass gebende Bestandteil der Choleravibrionen verhält sich dem Antikörper gegenüber wie das Diphtherie- oder Tetanustoxin; es muss sehr viel Antitoxin zugegeben werden, um seine Bindung einigermassen vollständig zu machen.

Der Umstand, dass die Bindung niemals ganz vollständig wird und der Bruchteil der reagierenden Substanzen, der unverbunden bleibt, um so grösser ist, je geringer die Verwandtschaft dieser Substanzen zueinander ist, erklärt auch in völlig befriedigender Weise, wieso man mit derselben Portion Antiserum nacheinander verschiedene empfindliche Elemente agglutinieren, für die Lyse vorbereiten, fällen kann.

Sowohl unter der Annahme der Dissoziation als der der Molekularverbindung wird ferner die paradoxe Erscheinung verständlich, dass die Toxin-Antitoxinmischung gleichzeitig wie ein Toxin und wie ein Antitoxin wirken kann. Setze ich zu der Mischung, nachdem Reaktions-

gleichgewicht zwischen den verbundenen und unverbundenen Teilen eingetreten ist, Antitoxinlösung zu, so wird das Gleichgewicht in dem Sinne gestört, dass nun entsprechend mehr vom freien Toxin gebunden werden muss. Ein Teil des zugesetzten Antitoxins wird also vom Toxin in Anspruch genommen und die Mischung des Gemisches mit dem Antitoxin wird daher schwächer schützen als das gleiche Quantum Antitoxinlösung allein; das « neutrale » Gemisch hat also wie Toxin gewirkt. Setze ich dem neutralen Gemisch Toxin zu, so wird ein Teil desselben zur Bindung von dissoziiertem Antitoxin verwendet werden. Das neutrale Gemisch plus Toxin wird also schwächer wirken als das Toxin allein; das neutrale Gemisch hat wie ein Antitoxin gewirkt. Nach der anderen Annahme der Molekularverbindung würde die Erklärung so lauten, dass nach Zusatz von Antitoxin das zugesetzte Antitoxin sich auf die vorhandenen Giftmoleküle verteilt, von ihnen mehr oder weniger locker gebunden wird und daher nicht mehr so energisch wirkt wie freies. Umgekehrt bewirkt Zusatz von freiem Toxin, dass nun die vorhandene Toxin-Antitoxinverbindung einen Teil ihrer Antitoxinmoleküle an die neu hinzugefügten Toxinmoleküle abgibt. Diese werden nun schwächer wirken als das freie Toxin, wenn auch die Giftigkeit des ganzen Gemisches nach dem Zusatz des Toxins grösser ist als vor diesem, geradeso wie die Giftigkeit des ganzen Gemisches nach Antitoxinzusatz kleiner geworden ist als sie vorher war. Denken Sie sich, Sie würden zu verdünnter Schwefelsäure, die nicht mehr auf Zucker einwirkt, neue konzentrierte Schwefelsaüre zusetzen, so wird das Gemisch im ganzen nun vielleicht schon wirksam geworden sein, aber viel schwächer wirken als dasselbe Quantum konzentrierter Schwefelsaüre allein. Setzen Sie umgekehrt derselben verdünnten Schwefelsaüre eine gewisse Menge Wasser zu, so wird ihre Avidität noch weiter abnehmen, aber die Mischung von Schwefelsaüre und Wasser wird doch in viel geringerem Grade die Wirkung einer neuen Portion konzentrierter Schwefelsäure herabzusetzen vermögen als das zugefügte Wasserquantum für sich allein.

Aus der ungleichen Empfindlichkeit der Tiere gegen das Toxin erklärt es sich, dass man zu einem « neutralen » Diphtherietoxin-Antitoxingemisch nach v. Behring 12 °/₀ der ursprünglichen Toxinmenge zusetzen muss, um die Mischung gerade für ein Meerschwein tödlich zu machen, 20 °/₀ um sie für eine Maus, 100 °/₀ um sie für ein Kaninchen tödlich zu machen.

Mit Agglutinin beladene Blutkörperchen geben an frisch zugesetzte einen Teil desselben ab. Dies ist unter der Voraussetzung der Dissoziation verständlich, da immer etwas von der Verbindung Agglutinin-

Blutkörperchenstromabestandteil dissoziiert und etwas freies Agglutinin in der Suspensionsflüssigkeit gelöst sein wird. Wird dieses Agglutinin gebunden durch neue Blutkörperchen, so muss neuerdings von den beladenen Agglutinin abgegeben werden u. s. f., bis der Gleichgewichtszustand erreicht ist.

Ueberhaupt folgt aus dem Zustand des labilen Gleichgewichtes, in dem sich das Gemisch der Verbindung und der Rest der unverbundenen Komponenten befindet, dass stets eine partielle Reversion des Prozesses, eine partielle Zerlegung der bereits bestehenden Verbindung eintreten muss, sobald etwas von einer der freien Komponenten weggenommen wird. Findet diese Wegnahme kontinuierlich statt, so muss auch diese Zerlegung beständig fortschreiten. So ist es ganz verständlich, wenn v. Behring und Römer neuerdings festgestellt haben, dass man aus einer noch schwach giftigen Mischung von Tetanustoxin und Antitoxin ein giftigeres Filtrat erhalten kann.

Ebenso ist die von den genannten beiden Forschern ermittelte merkwürdige Tatsache vollkommen verständlich, dass eine hundertfache und tausendfache Verdünnung eines Gemisches von Tetanustoxin und Antitoxin mit Wasser (nicht mit Kochsalzlösung) ebenso giftig, ja giftiger wirken kann als das konzentrierte Gemisch, wenn man mit v. Behring annimmt, dass das Wasser das Antitoxin unlöslich macht. Die Wegnahme von wirksamen Antitoxinmolekülen muss das Freiwerden von gebunden gewesenen Toxinmolekülen zur Folge haben.

Scheinen sich bis hieher die Tatsachen gleich gut erklären zu lassen, ob man die Hypothese macht, dass sich die Antigene mit den Antikörpern in stets derselben festen Proportion, aber zu einer lockeren dissozierbaren Verbindung vereinigen, oder ob man annimmt, dass die Verbindung in variablen Proportionen erfolgt, so gibt es Erscheinungen, die für gewisse Fälle die letztere Annahme als diskutabel erscheinen lassen. Die letztere Annahme wäre bewiesen, wenn sich zeigen liesse, dass die Verbindungen der reagierenden Substanz mit dem Immunkörper verschiedene Eigenschaften besitzen, je nach der Menge Immunkörper, die auf die reagierende Substanz einwirken konnte. Darauf deutet nun vielleicht die von mir festgestellte Tatsache hin, dass umsoweniger Alexin zur Lösung von Blutkörperchen genügt, je stärker die Blutkörperchen mit dem Immunkörper beladen worden sind. Vielleicht ist auch der oben schon besprochene Befund von Pfeiffer und Friedberger hier einzuordnen. Vielleicht handelt es sich dabei um verschiedene Verbindungen von Antigen und Antikörpern, die in verschieden hohem Masse die Bildung neuer Antikörper anregen. Für Vielheit und Verschiedenheit der Reaktionsprodukte spricht vielleicht auch die Beob-

achtung von Joos, dass die Massen der agglutinierten Bakterien ein verschiedenes Aussehen haben, je nach der Menge Agglutinin, die darin enthalten ist.

Die erwähnten Erscheinungen sind aber mehrdeutig, so dass sich darauf kein sicherer Schluss gründen lässt. Dagegen scheint mir der Nachweis von Landsteiner von grossem Gewichte zu sein, dass die Verbindung der agglutinablen Substanz mit dem Agglutinin *cæteris paribus* umso leichter dissoziierbar ist, je mehr Agglutinin im Verhältnisse zur agglutinablen Substanz angewendet wurde.

Dafür, dass Toxin und Antitoxin sich nicht bloss in einer, sondern in verschiedenen Proportionen zu binden vermögen, glaubt Eisenberg auch die merkwürdige Tatsache ins Feld führen zu dürfen, die von Salomonsen und Madsen und in analoger Weise von mehreren anderen Forschern festgestellt worden ist, dass die Injektion von Toxin in ein aktiv immunisiertes Tier, das in seinem Blute Antitoxin führt, den Antitoxingehalt des Blutes in ganz ungeheurem Massstabe herabsetzt. So beseitigte in einem Falle von Salomonsen und Madsen eine gewisse Menge Toxinlösung 875,000 Immunitätseinheiten aus dem Blute, während 385 Immunitätseinheiten genügt hätten, um die eingespritzte Giftmenge vollständig zu neutralisieren.

* * *

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen möchte ich mir erlauben, zwei Gruppen von Vorgängen noch etwas genauer zu besprechen : die Agglutinationsprozesse und die lytischen Prozesse.

Als Durham und ich nachgewiesen hatten, dass bei gewissen Immunisierungen regelmässig Agglutinine gebildet werden, machte ich, dem Grundsatze der möglichsten Oekonomie mit Hypothesen gemäss, die zunächstliegende Annahme, dass in jenen Antibakterienseris, welche überhaupt Agglutination hervorrufen, die Agglutinine mit den spezifischen Antistoffen, welche das Bakterium für das Alexin zugänglich machen, identisch seien. Viele Gründe schienen für diese Annahme zu sprechen und ein grosser Teil der Einwände, die gegen sie erhoben wurden, konnten bei einiger Ueberlegung nicht als stichhaltig anerkannt werden. Indessen muss ich schliesslich doch denjenigen recht geben, welche die Agglutinine als von den bei der Lyse beteiligten Antikörpern verschieden erklären. Es gibt lytische Flüssigkeiten, welche nicht agglutinieren, und agglutinierende, welche nicht für die Lyse präparieren.

Ich und Durham haben schon gezeigt, dass bei der Agglutination das

Agglutinin, von dem agglutinablen Elemente absorbiert, chemisch gebunden wird. Für die Agglutination der Blutkörperchen hat dann Bordet bewiesen, dass es das Stroma des Blutkörperchens ist, welches das Agglutinin bindet. Für die Bakterien habe ich aus der Tatsache, dass reichlichste Beladung mit Agglutininen ihre Lebenstätigkeit — abgesehen von der Störung der Eigenbewegung — nicht im geringsten schädigt, den Schluss gezogen, dass die Agglutinine lediglich in die Hüllschichten des Bakterienleibes eindringen und hier mit gewissen Bestandteilen der Membranen in chemische Verbindung treten. Der Eintritt dieser Verbindung hat nicht notwendig den Eintritt der Agglutination zur Folge, wie Bordet zuerst gezeigt hat. Diesem Forscher verdanken wir auch die Kenntnis von der Notwendigkeit der Anwesenheit einer gewissen Menge von Salz für den Eintritt der Agglutination.

Auf Grund gewisser mikroskopischer Beobachtungen hatte ich angenommen, dass die Verbindung des Agglutinins mit den Membranstoffen eine stärkere Quellbarkeit besitze als die Membranstoffe selbst, und ich glaubte darauf die Verklebung der Bakterien zurückführen zu sollen. Ich habe mich aber später davon überzeugt, dass eine solche Verquellung und Verdickung der Hüllen durch das Agglutinin allein nicht bewirkt wird. Dagegen halte ich nach wie vor meine Erklärung der Agglutination als Folge des Klebrigwerdens der Oberfläche der agglutinierten Elemente für die einzige, welche allen Tatsachen Rechnung trägt.

Ich will nicht in Abrede stellen, dass, wie Bordet meint, die Oberflächenanziehung zwischen den agglutinierten Elementen und der umgebenden Flüssigkeit abgenommen haben kann, aber dieses negative Moment genügt nicht, um zu erklären, warum bei Eintritt der Agglutination ein mit Eigenbewegung begabtes Stäbchen plötzlich an der Wand des Gefässes oder an einem anderen Stäbchen hängen bleibt und sich trotz aller Anstrengungen nicht mehr losmachen kann, bis schliesslich infolge Festklebens der Geisseln jede Bewegungsfähigkeit aufhört.

Ich wende mich nun zu den lytischen Seris. Es ist heute wohl allgemein angenommen, dass zwei Substanzen zusammenwirken müssen, wenn durch die spezifisch wirkenden Sera Abtötung der Bakterien, Auflösung und Abtötung der Blutkörperchen oder gewisser Zellen erreicht werden soll. Einer von diesen Bestandteilen findet sich stets im Serum und anderen Flüssigkeiten des normalen Tieres : das Alexin, wie es Buchner genannt hat. Der zweite wird, wenigstens in grösseren Mengen erst durch die spezifische Vorbehandlung erzeugt. Es ist dies der Immunkörper (Sensibilisatrice, Fixateur, Präparin, Ambozeptor) (Metschnikoff und Bordet, Gruber und Durham).

Viele sprechen ausserdem noch von der Kombination dieser beiden

Stoffe als von Bakteriolysinen, Hämolysinen, Cytotoxinen u. s. w. Da durch diese Bezeichnung die Auffassung erweckt werden soll oder erweckt werden muss, als ob die beiden Stoffe miteinander verbunden wären, muss sie als unwissenschaftlich zurückgewiesen werden; denn es liegt kein zwingender Beweis dafür vor, dass das Alexin und das Präparin im aktiven Antiserum miteinander verbunden seien oder im freien Zustande auch nur Affinität zueinander haben. Gewichtige Gründe sprechen vielmehr dagegen.

Sicher ist nur, dass der spezifische Antikörper von dem empfindlichen Elemente gebunden wird (Gruber und Durham, Ehrlich und Morgenroth), und dass das mit dem Antikörper irgendwie verbundene, vorbehandelte Element nun das Alexin absorbiert, bezw. seiner Wirkung unterliegt. Das Präparin wirkt, wie Bordet trefflich bemerkt hat, etwa wie eine Beize auf das zu färbende Gewebe, das an und für sich einen bestimmten Farbstoff nicht aufnimmt.

Dass Präparin und Alexin tatsächlich unverbunden und unabhängig voneinander im Antiserum bestehen, ergibt sich unzweifelhaft aus der im wesentlichen von Ehrlich und Morgenroth erhobenen Tatsache, dass man in der Regel aus einem aktiven Antiserum in der Kälte durch das empfindliche Element das Präparin allein, ohne Alexin absorbieren kann. Wenn beide Substanzen bei gewöhnlicher Temperatur miteinander verbunden wären, müsste man, um diese Tatsache zu erklären, annehmen, dass durch die Abkühlung der Flüssigkeit diese Verbindung gelöst worden sei. Dafür gibt es aber in der Chemie kein einziges Beispiel. Das Beispiel gewisser weinsaurer Salze, das man mir entgegengehalten hat, die bei höherer Temperatur als razemische Verbindung, als traubensaures Salz gemeinsam auskrystallisieren, bei niederer aber getrennt als rechts- und linksweinsaures Salz, ist nicht zutreffend, denn es gibt in der Lösung kein traubensaures Salz, sondern nur ein Gemenge von Salzen der Rechts- und Linksweinsäure (s. die Handbücher von Landolt, Nernst, Ostwald), und es hat daher durch Erniedrigung der Temperatur auch keine Zerlegung des traubensauren Salzes stattgefunden und stattfinden können.

Uebrigens geht das Nichtexistieren der Lysine auch in unwiderleglicher Weise aus einem alten Versuche Bordets hervor, durch den gezeigt worden ist, dass man aus einem Gemische zweier Antisera je nach Belieben durch das eine wie durch das andere empfindliche Element das ganze Alexin absorbieren kann, je nachdem man das erste oder das zweite Element zuerst zusetzt. Das erst zugesetzte Element wirkt, als ob nur ein Präparin vorhanden wäre, was unmöglich geschehen könnte, wenn eine Verbindung der Präparine mit den Alexinen bestünde.

Ich kann aus diesen Gründen daher auch nicht die Erklärung gelten lassen, die Neisser und Wechsberg ihrer interessanten Beobachtung gegeben haben, dass nur bei einem ganz bestimmten Verhältnisse von Präparin und Alexin Abtötung gewisser Mikrobien erfolgt, während diese sowohl bei einem Zuwenig als bei einem Zuviel von Präparin ausbleibt (« Komplementablenkung »). Allerdings muss ich andererseits zugestehen, dass jene Erklärung der Tatsache, welche ich seinerzeit zu geben versucht habe, wonach die inaktiven Antisera « Antialexin » enthalten, das bei grösseren Dosen zur Wirkung kommt, nicht stichhaltig ist. Es ist zwar unzweifelhaft richtig, was ich damals beobachtet habe, dass alt gewordene inaktivierte Antibakteriensera solche hemmende Wirkungen besitzen (Wechsberg hat diesen Befund selbst bestätigen müssen und durch die Annahme « komplementophiler Ambozeptoroïde » zu erklären gesucht), aber andererseits hat er recht, dass frische inaktivierte Sera diese Wirkung nicht besitzen. Man muss also für die Erscheinung der sog. Komplementablenkung eine andere Erklärung suchen.

Ebenso wenig wie für den Neisser-Wechsbergschen Versuch kann ich für den Versuch von Ehrlich und Sachs über die gemeinsame Wirkung von Ochsenserum und Pferdeserum gelten lassen, dass er die Frage im Sinne der Hämolysinbildung entscheidet.

Die Richtigkeit der Lehre von der Verbindung des Ambozeptors mit dem Komplement kann umsoweniger zugegeben werden, als in manchen Fällen das Alexin ohne Zweifel für sich allein Lyse herbeizuführen imstande ist. Wenn diese Fälle auch nur selten sind, so sind sie doch von grosser prinzipieller Wichtigkeit. Ich habe daher durch Dr. Schanzenbach meine diesbezüglichen Angaben über gewisse Normalsera nachprüfen lassen und Dr. Schneider hat ebenfalls gelegentlich anderer Versuche einige Beobachtungen in dieser Richtung angestellt. Diese neuen Versuche haben meine alten in der Hauptsache völlig bestätigt. So löst z. B. frisches Rinderserum, das in der Kälte zu wiederholtenmalen mit grossen Mengen Kaninchenblutkörperchen behandelt worden ist und dabei sein Präparin abgegeben haben muss, die erstbehandelte Portion Kaninchenblutkörperchen genau ebenso stark wie die letztbehandelte, die kein Präparin mehr enthalten kann. Frischem Rinderserum gegenüber zeigen sich die bei 0°, bei 14° oder 37° mit inaktiviertem Rinderserum vorbehandelten Kaninchenblutkörperchen nicht merklich verschieden empfindlich wie die normalen, zum Beweise, dass sie auch bei höherer Temperatur keinen Hilfskörper absorbiert haben. Es ist dabei bemerkenswert, dass das normale Rinderserum eine geringe Menge Kaninchenblut-Agglutinin enthält, die agglutinierten Kaninchenblutkörperchen aber trotzdem nicht leichter

löslich sind als die normalen. Zusatz von inaktivem Rinderserum zu aktivem Rinderserum verstärkt, wenn auch in sehr geringem Masse, die lösende Wirkung des letzteren, dieselbe Wirkung übt aber auch inaktives Rinderserum aus, das bereits vorher bei 37° mit Kaninchenblutkörperchen digeriert worden ist.

Hundeserum enthält — darin muss ich Sachs rechtgeben — eine gewisse Menge Präparin für Kaninchen- oder Meerschweinblutkörperchen, was daraus hervorgeht, dass diese Blutkörperchenarten, wenn sie mit aktivem Hundeserum in der Kälte oder mit inaktivem in der Wärme vorbehandelt werden, in Aktivserum löslicher sind als normale, aber die Mengen dieser Präparine sind äusserst gering; und entscheidend dafür, dass diese Präparine für die Lyse nicht unentbehrlich sind, ist wieder die Tatsache, dass aktives Hundeserum, das in der Kälte wiederholt mit Kaninchen- oder Meerschweinblutkörperchen behandelt worden ist und dabei seine Präparine nachweislich abgegeben hat, in der Wärme doch noch eine neue Portion Blutkörperchen zu lösen vermag.

Auf Grund dieser Darlegungen halte ich es nach wie vor für nicht gerechtfertigt, den von Buchner eingeführten, historisch gewordenen Namen « Alexin » zugunsten eines anderen aufzugeben, der für eine bestimmte unbewiesene Hypothese präjudiziert — « Komplement ».

Ich will bei dieser Gelegenheit auch noch gleich einen anderen Punkt erledigen. Wie schon aus meiner Ausdrucksweise hervorgeht, halte ich bis auf weiteres daran fest, dass wir mit der Annahme eines einzigen Alexins in jeder Art Blutserum unser Auslangen finden können.

Die Tatsachen, welche man für die Pluralität der Alexine in jedem Serum angeführt hat, scheinen mir durchaus nicht zwingend dafür zu sprechen, da sie sich ausreichend durch Aenderungen der Konzentration des Alexins im Zusammenhange mit Verschiedenheiten der Empfindlichkeit der verschiedenen Elemente gegen das Alexin, Einflüssen der Temperatur, hemmender und fördernder Stoffe erklären lassen.

Ich kann mich umsoweniger dazu entschliessen, diese Gründe für die Vielheit der Alexine gelten zu lassen, als mir die Versuche von Bordet und von Wilde, die ich selbst wiederholt habe, wonach durch Vermischen von aktivem Serum mit irgend einem bestimmten empfindlichen Elemente dem Serum in den allermeisten Fällen seine Aktivität gegenüber allen Elementen, Zellen wie Bakterien vollständig genommen werden kann, nach wie vor unwiderleglich für die Einheitlichkeit des Alexins zu sprechen scheinen.

Ich will nun genauer untersuchen, welche Wirkungen die Präparine und die Alexine ausüben.

An und für sich sind die Präparine für die lebenden Elemente, von

denen sie absorbiert werden, anscheinend völlig unschädlich; noch weniger schädlich als die Agglutinine. Den schlagendsten Beweis dafür liefern wohl die mit dem Spermopräparin beladenen Spermatozoën Metschnikoffs, die völlig unverändertes Aussehen besitzen und durch lebhafte Eigenbewegung ihr Wohlsein beweisen. Ich halte es daher für sehr unwahrscheinlich, dass die Präparine sich mit den lebenswichtigen Bestandteilen des Protoplasmas verbinden, und vermute, wie bei den Agglutininen, dass sie lediglich in die Hüll- und Stützschichten aufgenommen werden. Für die roten Blutkörperchen ist es bewiesen, dass sie sich mit deren Stroma verbinden.

Erst wenn zu den mehr oder weniger stark mit Präparin beladenen Elementen aktives Serum, aktive Lymphe (Alexin, Zytase, Komplement) gelangt, tritt die Schädigung ein. Der wirksame Bestandteil der aktiven Flüssigkeiten, das Alexin, wird nun, falls Temperatur, Konzentration u. s. w. entsprechend sind, absorbiert und dann folgen die weiteren sinnfälligen Veränderungen, falls genügende Mengen von Alexin aufgenommen worden sind.

Diese Veränderungen bestehen in der Regel nicht in einer solchen Zerstörung des Elementes, dass man mit Recht von einer Verdauung sprechen könnte. Verfällt ein Blutkörperchen der Lyse, so finden wir sein Hämoglobin unverändert in der Flüssigkeit und auch sonst sucht man in der Flüssigkeit vergeblich nach Produkten der Verdauung eiweissartiger Stoffe (Nolf, Gruber).

Die Stromata der Blutkörperchen sind als « Schatten » in der Lösung noch nachweisbar, ebenso wie nach vollzogener Bakteriolyse die « Schatten » der Bakterien (Gruber und Durham). So weit ich die Sache zu überblicken vermag, handelt es sich also bei der Lyse in der Regel lediglich um osmotische Vorgänge : Plasmolyse, Verquellung und Austritt des Inhaltes der Elemente.

Da nun keine Rede davon sein kann, dass im Falle der Alexinwirkung eine Veränderung der osmotischen Drucke im Spiele sei, so muss es sich um eine Veränderung der osmotischen Membranen handeln.

Machen wir uns klar, warum Bakterienzellen in destilliertem Wasser existieren können, ohne zu verquellen, trotzdem in ihrem Innern Salze und andere Stoffe vorhanden sind, die einen starken osmotischen Druck ausüben, warum die Blutkörperchen in einer sog. isotonischen Salz- oder Zuckerlösung nicht quellen, obwohl sie in hoher Konzentration und grosser Menge einen Stoff enthalten, der in Wasser löslich ist und obwohl Blutkörperchen wie Bakterienzellen mit Wasser imbibiert und ihre Membranen für Wasser durchlässig sind? Es handelt sich nicht allein darum, warum die Zellinhaltsstoffe, das Hämoglobin, die Salze

nicht austreten, sondern auch darum, warum nicht mehr Wasser eintritt.

Es scheint mir, dass dies nur zu verstehen ist, wenn man annimmt, dass die normalen Hüll- und Stützschichten fest und wenig dehnbar sind, so dass sie dem osmotischen Ueberdruck im Innern der Zelle nicht weichen, daher auch keinen Raum freigeben, in welchen das Wasser eintreten könnte.

Von dieser Auffassung ausgehend, sehe ich die Wirkung des Alexins darin, für sich allein oder in Gemeinschaft mit den Präparinen, die Hüllschichten weich und dehnbar zu machen. Nun kann Wasser ins Innere eintreten, und wenn die Dehnung weit genug vorgeschritten ist und dadurch die Poren gross genug geworden sind, können die Salze, das Hämoglobin und andere grosse Moleküle austreten.

Ich komme nun zur Frage, ob die Vorbereitung der Zellen für die Einwirkung des Alexins die einzige Funktion der Präparine ist oder ob diese noch eine andere Rolle von Bedeutung spielen.

Diese Frage hängt mit der anderen aufs innigste zusammen, ob das Alexin sich im zirkulierenden Blutplasma bereits in freiem Zustande vorfindet oder ob es erst nach dem Austritte des Blutes aus den Gefässen, bei der Gerinnung, gewissermassen als Absterbeprodukt sich bildet.

Ich habe vor 2 Jahren ein Experiment veröffentlicht, welches mir das Vorhandensein von freiem Alexin im zirkulierenden Blute unwiderleglich zu beweisen schien. Ich gab einem Kaninchen intraperitoneale Injektionen von Meerschweinblut und verschaffte mir so ein spezifisches, Meerschwein-Erythrozyten lösendes Serum, welches ich durch Erhitzen auf 55° inaktivierte. In diesem Zustande präpariert und agglutiniert es die Blutkörperchen nur mehr, ohne sie zu lösen. Setzt man aber frisches Meerschweinserum hinzu, so tritt sofort Lösung ein. Ich injizierte nun eine gewisse Menge (4—10 cm^3) solchen inaktivierten Serums in die Bauchhöhle von Meerschweinen, von wo es allmählich in die Blutbahn übergeführt werden musste. Hier traf es mit den Erythrozyten zusammen und musste sie präparieren. Enthielt das Blutplasma freies Alexin, so mussten die präparierten Blutkörperchen in Lösung gehen und Hämoglobinurie eintreten. Der Erfolg entspricht der Erwartung. Nach einer gewissen Pause setzt Hämolyse mit Hämoglobinurie ein, welche rapid zum Tode führen kann.

Die Beweiskraft dieses Experiments hat Levaditi in sehr wegwerfender Weise bestritten; durchaus mit Unrecht. Levaditi glaubt meine Auffassung durch die folgende Beobachtung widerlegt zu haben : Vier Stunden nach Injektion einer gewissen Menge präparierenden Serums in die Bauchhöhle wird dem Tiere Blut entzogen. Das Plasma

dieses Blutes ist farblos, sein Serum dagegen gefärbt; nach Zusatz von aktivem Normalmeerschweinserum zum Plasma löst dieses normale Meerschweinblutkörperchen (spurenweise) auf; ebenso werden die Blutkörperchen des vorbehandelten Tieres durch Zusatz von aktivem Normalserum (spurenweise) gelöst. Das Plasma des Blutes enthielt also kein Hämoglobin gelöst (auch der Harn war hämoglobinfrei), obwohl sowohl das Plasma als die Blutkörperchen eine gewisse Menge Präparin enthielten. Das Plasma kann daher nicht zugleich Alexin enthalten haben, sonst müsste Lösung eingetreten sein, geradeso wie dies im Serum geschehen ist, nachdem bei der Gerinnung Alexin frei geworden war.

Nach Levaditi ist die Wirkung der Injektion ganz anders zu erklären. Nach ihm kommt die Hämoglobinurie daher, das die mit Präparin beladenen Blutkörperchen aufs gierigste von den Phagozyten aufgenommen werden. Erst in deren Innern erfolgt ihre Auflösung, und das Hämoglobin, das sich im Harn findet, ist aus den Leukozyten herausdiffundiert. Den Hauptbeweis für diese Ansicht sieht Levaditi darin, dass bei Tieren, denen man vor der Injektion des präparierenden Serums Bouillon in die Bauchhöhle gespritzt hat und bei denen angeblich jede extra-zelluläre Auflösung der Erythrozyten ausbleibt, andererseits die Phagozytose noch energischer einsetzt, die Hämoglobinurie — wie er behauptet — auffallend rasch und ausgiebig auftreten soll.

Ich habe zur Prüfung der Stichhaltigkeit dieser Einwände noch in Wien, zum Teile unter dankenswerter Mitwirkung des Herrn Dozenten Růžička aus Prag, ausgedehnte Versuche angestellt.

Ein Teil der Versuche bestand darin, dass normalen Meerschweinen, dann solchen, welche mit Bouilloninjektionen allein, mit Hühnerblutkörpercheninjektionen allein oder zuerst mit Hühnerblutkörpercheninjektionen und dann mit Bouilloninjektionen vorbehandelt worden waren, normale oder präparierte Hühnerblutkörperchen in die Bauchhöhle eingespritzt wurden. Man verfolgte das Schicksal der Blutkörperchen, indem man in bekannter Weise mit Hilfe Issaeffscher Kapillaren Proben des Bauchhöhleninhalts entnahm und schliesslich die Tiere tötete.

Diese Versuche ergaben in Kürze folgendes : Es ist ganz richtig, wie Sawtschenko und Levaditi angegeben haben, dass die präparierten Erythrozyten viel rascher und in viel grösserer Anzahl der Phagozytose anheimfallen als die normalen; dass die Leukozyten, welche vorher mit präparierendem Serum behandelt worden sind besonders energisch phagozytieren, und dass die Phagozytose ihren Höhepunkt erreicht, wenn Tiere mit spezifisch lytischem Serum mit Bouilloninjektion vorbehandelt

werden, bevor man ihnen neuerdings Blutkörperchen beibringt, oder wenn man normalen Tieren, die mit Bouillon vorbehandelt worden sind, präparierte Blutkörperchen inijziert. Dagegen ist es durchaus unrichtig zu behaupten, dass durch die Bouilloninjektion die extrazelluläre Auflösung der Blutkörperchen verhindert werden könne. Diese findet im Gegenteile auch dann in grossem Umfange statt und erstreckt sich auch auf die Kerne der Blutkörperchen, wenn nur für eine kräftige Präparation der letzteren gesorgt worden ist. Die Behauptung, dass durch Bouilloninjektionen die extrazelluläre Lyse der Erythrozyten verhindert werde, ist ebenso wenig richtig als die alte Behauptung Metschnikoffs, dass durch die Bouilloninjektionen die Bakteriolyse, das Pfeiffersche Phänomen ausgeschlossen werden könne. Richtig ist nur, dass durch die energischer einsetzende Phagozytose ein grösserer Teil der Blutkörperchen bezw. der Bakterien der Einwirkung der lytischen Flüssigkeiten entzogen wird. Dieser Teil wird aber der Hauptsache nach keineswegs in derselben Weise aufgelöst, wie durch die Alexinlösung. Hier wird zuerst das Hämoglobin zum Austritt und Auflösung und dann erst ein Teil der Kerne zum Verquellen und Zerfliessen gebracht. In den Zellen aber beginnt die Zerstörung der Erythrozyten in der Regel mit dem Unfärbbarwerden des Kerns, während die Hämoglobinmasse schrumpft, in Form von Schollen noch lange im Innern der Phagozyten bestehen bleibt und nur ganz allmählich aufgezehrt wird. Ebenso habe ich im Innern der Phagozyten keine Verquellung der Kerne gesehen, die der extrazellulären ähnlich wäre. Die Kerne der extrazellulär ihres Hämoglobins beraubten Blutkörperchen schrumpfen, nachdem sie von den Phagozyten aufgefressen worden sind, und scheinen auch direkt verdaut zu werden. Diezer intrazelluläre Prozess geht keineswegs schneller als die extrazelluläre Lyse vor sich, sondern viel langsamer, so dass man zu einer Zeit, wo längst kein freies Blutkörperchen mehr in intaktem Zustande zu sehen ist, noch Phagozyten findet, die mit Blutkörperchen, Hämoglobinschollen und Kernüberresten beladen sind. Keine Beobachtung, die dabei gemacht wurde, sprach dafür, dass das Alexin, das die Erythrozyten extrazellulär zur Lösung bringt, aus den Leukozyten — seien es Makro- oder Mikrophagen — abstamme, wenn auch beide Prozesse, die Lyse und die Phagozytose, im allgemeinen zeitlich Hand in Hand verliefen. Im Gegenteile hat Dozent Dr. Růziczka eine schöne Beobachtung gemacht, die meines Erachtens sehr entschieden dagegen spricht ([1]). Er fand, dass die Mikrophagen

([1]) Bereits veröffentlicht in den Berichten der böhmischen Akademie der Wissenschaften.

wie die Makrophagen imstande sind, Blutkörperchen zu zerstören, ohne sie vorher in ihr Leibesinnere aufgenommen zu haben, indem sie sich an dieselben anlegen und sie, jedenfalls auf chemischem Wege, mit Hilfe einer Art von Verdauungssaft annagen, « andauen ». Die Bilder lassen keinen Zweifel darüber, dass der Leukozyt das Blutkörperchen aufzehrt, indem er es allmählich auflöst. Das Merkwürdige ist nun, dass das angefressene Blutkörperchen keineswegs wie unter Alexinwirkung quillt oder sein Hämoglobin verliert, sondern sich bis auf den letzten Rest intensiv gefärbt zeigt, sogar intensiver gefärbt als ein intaktes; sei es, weil es schrumpft, sei es wegen grösserer Transparenz infolge der Einwirkung des Sekrets der Leukozyten.

Nur bei einem sehr kleinen Teile der ins Innere der Phagozyten, Mikro- oder Makrophagen aufgenommenen Blutkörperchen beobachtet man Veränderungen, welche mit der Alexinwirkung Aehnlichkeit haben, wovon sogleich erzählt werden soll.

Die Einwirkung der Phagozyten auf normale und präparierte Erythrozyten lässt sich auch sehr schön in vitro verfolgen. Auch hier kann man sich davon überzeugen, dass die ganze Blutzelle und die Hauptmasse des Hämoglobins im Innern des Phagozyten völlig verdaut und zerstört werden. Niemals ist auch nur eine Spur von freiem Alexin in der Flüssigkeit nachweisbar, in der sich die Leukozyten befunden haben, gleichgiltig, ob diese inaktives Normalserum, oder inaktives präparierendes Serum, oder Kochsalzlösung ist, ob normale oder präparierte Erythrozyten dargeboten werden. Die freien Blutkörperchen zeigen sich noch völlig intakt, wenn die phagozytierten schon im vollen Zugrundegehen sich befinden.

Allerdings kann man sich bei allen Versuchen in vitro davon überzeugen, dass stets ein kleiner Teil des Blutfarbstoffes der aufgefressenen Erythrozyten die Phagozyten verlässt, ohne eine tiefer greifende Zersetzung erlitten zu haben; allein dieser Teil von Blutfarbstoff ist winzig klein. Dieser Austritt von Blutfarbstoff hängt offenbar mit der anderen Erscheinung zusammen, von der ich soeben gesagt habe, dass man sie auch in vivo wahrnimmt. Ein kleiner Bruchteil der aufgefressenen Blutkörperchen quillt im Innern der Phagozyten kugelig auf und verblasst allmählich, während der Kern lange erhalten bleiben kann. Ob man es hier wirklich mit Endoalexin zu tun hat, erscheint mir sehr zweifelhaft. Es macht mir den Eindruck, als ob die Erscheinung vorzüglich in solchen Leukozyten aufträte, die schon eine energische Fresstätigkeit entfaltet haben und deren Vorrat an Verdauungsenzymen vielleicht momentan erschöpft ist. Dagegen, dass es sich hier um endozelluläres Alexin handle, scheint mir zu sprechen, dass der eben

beschriebene Vorgang und der Austritt von Blutfarbstoff aus den vollgefressenen Phagozyten durch Zusatz von Antialexinserum nicht verhindert werden kann. Auch ist darauf zu verweisen, dass diese Art von Lyse mindestens ebenso oft wie in Makrophagen in Mikrophagen beobachtet wird, die als Produzenten der « Makrozytase », der « hämolytischen Komplemente » allseitig ausgeschlossen worden sind.

Die zitierten Beobachtungen sprechen also durchaus dagegen, dass die Phagozytose bei dem Entstehen der Hämoglobinurie eine nennenswerte Roll spiele und Levaditis Beobachtungen meinen Schluss irgendwie beeinträchtigen. Damit soll aber keineswegs die Wichtigkeit des Präparins als Förderers der Phagozytose im Sinne Metschnikoffs bestritten werden. Ich stehe hier wie in Bezug auf die Mikrobienzerstörung durchaus auf eklektischem Standpunkt; ich glaube, dass beide Prozesse, die Lyse sowohl wie die Phagozytose, wichtige Waffen des Organismus sind. Ich brauche heute diese Auffassung nicht weitläufig zu begründen, da sie schon in ausgezeichneter Weise von Herrn Denys erörtert worden ist.

Mit den bisher berichteten Versuchsergebnissen stimmt es weiter sehr gut überein, dass ich keineswegs die Behauptung von Levaditi bestätigen konnte, wonach bei Bouillontieren die Hämoglobinurie rascher und ausgiebiger auftreten soll. Ich fand keine durchgreifenden Unterschiede. Es stimmt damit überein, dass Injektion von Antialexinserum die Hämolyse und Hämoglobinurie nach Injektion von Präparinserum in hohem Masse einzuschränken vermag, was nach Levaditis Auffassung und dem eben zitierten in vitro-Versuche nicht zu erwarten war.

Ich wende mich nun zu jenem Versuche Levaditis, der mich *ad absurdum* führen sollte. Levaditi hat mehreres übersehen, als er behauptete, dass aus seinem Versuch die Abwesenheit des Alexins im normalen zirkulierenden Blut mit Notwendigkeit hervorgehe. Vor allem muss stets bedacht werden, dass alle Reaktionen Zeit erfordern, u. zw. umsomehr Zeit, je schwächer die ins Spiel tretenden Affinitäten, bezw. je verdünnter die Reagentien sind. Levaditi hat seinem Serum 17 Stunden Zeit gegeben, um Blutkörperchen zu lösen und seinem Plasma 12 Stunden bei Brutofentemperatur, und das Ergebnis war eine höchst bescheidene Lyse.

Ich habe schon vor zwei Jahren darauf aufmerksam gemacht, dass die Resorption des fremden Serums aus der Bauchhöhle nur sehr langsam erfolgt, da zuerst im Gegenteil eine Transsudation in den Bauchraum hinein stattfindet. Die kleinen Mengen resorbierten Präparins verteilen sich auf sehr grosse Mengen von Blutkörperchen, die also zunächst nur sehr schwach präpariert werden und daher auch dem Alexin nur sehr langsam zugänglich werden.

Neben diesen Momenten spielt auch noch der Umstand mit, dass das präparierende Serum — wenn auch schwach — antialexinisch wirkt, selbst dann, wenn die Blutkörperchen, mit deren Hilfe es hergestellt worden ist, aufs sorgfältigste gewaschen waren. (Vergl. Landsteiner und Donath.)

Die früher aufgezählten Umstände genügen aber für sich allein völlig, um den Befund von Levaditi zu erklären.

Dies geht aus Versuchen hervor, die Dr. Bellei aus Bologna vor kurzem in meinem Institute angestellt hat. Diese Versuche schliessen sich an jene an, die Dr. Dömeny schon vor einem Jahre in meinem Wiener Institute über die hämolytische Wirkung von normalen Blutplasma und Blutserum angestellt hat. Dömeny hatte dabei bereits für normale Tiere festgestellt, dass Blutplasma und Blutserum ungefähr gleich stark hämolytisch wirken. Dr. Bellei untersuchte nun, wie sich in dieser Beziehung Plasma und Serum von Tieren verhalten, welche präparierendes Serum in die Bauchhöhle injiziert erhalten hatten. Das Plasma wurde wie bei den Versuchen von Dömeny nach der Methode von E. Freund in paraffinierten Gefässen gewonnen; das Serum in flachen Schalen möglichst rasch, innerhalb 1-2 Stunden, abgeschieden.

Nur in einem von 12 Versuchen, 8 Stunden nach der Injektion von 0.5 *cm*³ präparierendem Serum, waren Plasma und Serum farblos, in allen anderen Fällen zeigten sich sowohl das Plasma als das Serum rot gefärbt, wodurch bewiesen war, dass schon *in vivo* Hämolyse eingetreten ist. Aber nur in 2 Fällen war die Färbung von Plasma und Serum gleich stark, und nur in einem Falle das Plasma ein wenig stärker gefärbt als das Serum. In 9 Fällen war das Serum röter als das Plasma, woraus auf nachträgliche Lösung von Blutkörperchen während der Gerinnung geschlossen werden musste. Der Unterschied war absolut genommen meistens allerdings gering, verhältnismässig aber, und in einem Falle auch absolut, bemerkenswert hoch : 1 *cm*³ Plasma eines Tieres, das 24 Stunden früher 2 *cm*³ inaktives präparierendes Serum injiziert erhalten hatte, enthält das Hämoglobin von 0.40 *cm*³ Blut gelöst, 1 *cm*³ Serum desselben Tieres aber das Hämoglobin von 0.47 *cm*³ Blut.

Zur Aufklärung dieses Unterschiedes wurden nun zunächst *in vitro*-Versuche gemacht. Defibriniertes Meerschweinblut wurde unter Zusatz von kleinen Mengen inaktiven Antiserums bei 37° geschüttelt. Von Zeit zu Zeit wurde zentrifugiert, nachgesehen, ob Färbung der Flüssigkeit eingetreten war und deren Intensität kolorimetrisch bestimmt. Es zeigte sich, dass, wenn grössere Mengen Antiserum zugesetzt wurden, die Lyse sich verhältnismässig rasch vollendete, dass aber für die Lyse sehr erhebliche Zeiten erforderlich waren, wenn nur wenig Antiserum da

war. So z. B. war in einem Gemische von 4 cm^3 Blut mit 0.0125 cm^3 Antiserum in 0.25 cm^3 Kochsalzlösung nach 5 Minuten 0.141 cm^3 Blut gelöst, nach 15 Minuten 0.193 cm^3, nach 2 Stunden 20 Min. 0.343 cm^3.

Nach dem Ausfalle dieser Versuche schien es sehr wahrscheinlich, dass das Serum nur deshalb in den meisten Fällen stärker gefärbt war als das Plasma, weil dem Plasma die Zeit gemangelt hatte, um seine lytische Wirksamkeit voll zu entfalten, nicht aber deshalb, weil das Plasma ärmer an Alexin war. Diese Vermutung wurde durch Versuche bestätigt, bei welchen das Blutplasma mit einem Ueberschusse der ihm zugehörenden Blutkörperchen, das Blutserum ebenso mit einem Ueberschusse der aus dem Blutkuchen ausgewaschenen Blutkörperchen unter gleichen Bedingungen geschüttelt wurde. Die Blutkörperchen waren selbstverständlich vorher gründlich gewaschen.

Versuch XI. Meerschwein, 12 Stunden nach der Injektion von 4 cm^3 präparierenden Serum verblutet, nachdem bereits Hämoglobinurie begonnen hatte :

	Cm^3 Blut gelost in 1 cm^3	
	Plasma.	Serum.
Frisch	0.017	0.024
Nach 2 $^1/_2$-stündigem Schütteln mit den betreffenden Blutkörperchen.	0.026	0.026

Versuch XII. Meerschwein, 14 Stunden nach Injektion von 3 cm^3 inaktivem Antiserum verblutet :

	Cm^3 Blut gelost in 1 cm^3	
	Plasma.	Serum.
Frisch	0.050	0.041
Nach 4-stündigem Schütteln mit den Blutkörperchen	0.052	0.050

Das Alexin ist also nicht Absterbeprodukt, sondern normaler Bestandteil des zirkulierenden Blutes. Dies geht übrigens auch aus den Untersuchungen von Petterson über die bakterizide Wirkung von Plasma und Serum und aus den soeben erschienenen Versuchen von Falloise über die hämolytische Wirkung des Blutplasmas hervor.

Völlig im Dunkel bleibt nach wie vor die Herkunft dieses Blutalexins. Es kann heute als entschieden angesehen werden, dass die bakterizide Wirkung der Leukozytenextrakte nicht auf denselben Stoff zurückgeführt werden, darf, wie die des Blutes (Schattenfroh, Gruber, Landsteiner) und dass es ebensowenig berechtigt ist, die — übrigens äusserst schwache und unsichere — hämolytische Wirkung der Extrakte aus den Lymphdrüsen und anderen Makrophagen haltigen Organen auf

denselben Stoff zurückzuführen, wie die hämolytische Wirkung des Blutes (Dömeny, Korschun und Morgenroth, Donath und Landsteiner). Auch die neuesten Angaben Levaditis in dieser Richtung bedürfen noch einer eingehenden Nachprüfung. Wenigstens konnten sie durch Dr. Schneider in meinem Laboratorium durchaus nicht bestätigt werden, insoferne auch beim « Processe rapide » Levaditis stets nur thermostabile Stoffe nachgewiesen werden konnten.

Von dem Gedanken ausgehend, dass möglicherweise die Endothelien der Gefässe und speziell der Kapillaren die Bildungsstätte des Blutalexins sein könnten, habe ich Dr. Dömeny in Wien veranlasst, Versuche anzustellen, bei denen Tiere verblutet und ihr Gefässsystem so vollständig als möglich mit physiologischer Kochsalzlösung bei 37° ausgespült wurde. Man überliess dann das Gefässsystem durch einige Zeit der Einwirkung der warmen Kochsalzlösung, mit der es gefüllt war und untersuchte dann die letzten Waschwasser im Vergleich mit dieser direkt aus den Gefässen ausgefangenen Mazerationsflüssigkeit mit Hilfe empfindlichster Elemente auf ihre hämolytische Wirksamkeit. Es konnte aber nur hie und da eine minimale Wirksamkeit der letztereren Lösung nachgewiesen werden und in diesen wenigen positiven Fällen blieb es zweifelhaft, ob nicht kleine Reste vom Blutserum, die im Gefässsysteme zurückgeblieben sein konnten, im Spiele seien. Ebenso wenig Aufschluss gaben Versuche, die Dr. Schneider in meinem Münchener Institute über die bakterizide und hämolytische Wirksamkeit der Lymphe im Vergleich mit dem Blutserum angestellt hat. Er hat — wie ich glaube, zum erstenmale — normale Lymphe, die unmittelbar aus dem Ductus thoracicus, bezw. aus den Lymphgefässen des Halses aufgefangen worden war, in dieser Richtung geprüft. Eine grundsätzliche Verschiedenheit der Lymphe vom Blutserum hat sich dabei nicht herausgestellt.

Die Lymphe des hungernden Hundes wirkt ungefähr gleich stark auf Blutkörperchen und auf Typhusbazillen, wie das Serum. Ob die Endothelien oder der lymphatische Apparat nicht trotzdem an der Alexinproduktion beteiligt sind, darüber will ich nichtsdestoweniger noch keine abgeschlossene Meinung aussprechen (vgl. auch Donath und Landsteiner).

Ueber den Ursprung und die Entstehung der Antikörper wissen wir noch weniger als über ihre Wirkungsweise. Die Annahme, dass die Antikörper lediglich Modifikationen der injizierten Antigene seien, die auf rein chemischem Wege im Innern des Organismus gebildet werden, ist unhaltbar. Dagegen spricht das Missverhältnis, das so häufig zwischen der Menge des injizierten Antigens und der Menge des erzeugten Antikörpers besteht und überhaupt der ganze Charakter der Antikörper-

bildung, der entschieden der einer durch einen « Reiz » veranlasten Sekretion ist. Diese Erkenntnis, dass es sich hier um « Reize » handle, lässt uns sofort einsehen, wie hoffnungslos die Aussicht auf irgend eine befriedigende chemische oder physikalische Erklärung des Wesens der Prozesse vorläufig ist, wenn wir uns nicht mit Worten abspeisen lassen wollen. Wir können höchstens über gewisse Nebenfragen Aufschluss gewinnen.

Werden bei der durch diese Reize veranlassten Sekretion ganz neue Stoffe gebildet oder handelt es sich nur um Ueberproduktion normaler Körperbestandteile? Dass dies letztere nicht in allen Fällen zutrifft ergibt sich obneweiters aus der schon früher erwähnten wichtigen Entdeckung der Bildung von Antibakterienpräparin nach der Injektion von Choleraimmunserum durch Pfeiffer und Friedberger.

Für die Meinung, dass die Immunkörper normale Stoffwechselprodukte seien, wird bekanntlich ins Feld geführt, dass schon die normalen Blutsera gewisse antitoxische, präparierende, agglutinierende Substanzen enthalten. Wäre bewiesen, dass diese völlig identisch sind mit denjenigen, welche unter dem Einfluss des Antigene entstehen, dann wäre die Frage wohl als entschieden anzusehen. Ich glaube aber nicht, dass man berechtigt ist, die Identität der Antistoffe der normalen Sera mit denjenigen der spezifischen Sera zu behaupten, auch nicht in jenen Fällen, wo ein Anti-Antikörper erzeugt worden ist, der sowohl auf die normalen als auf die spezifischen Antikörper einwirkt. Die Verwandtschaft mit den Antikörpern ist nur eine Eigenschaft, die Körpern zukommen kann, die im übrigen recht verschieden sind (vgl. Landsteiner). Für einige Fälle habe ich übrigens sicher beweisen können, dass die normalen von den spezifischen Präparinen verschieden sind, indem die letzteren durch das Alexin jenes Blutes, auf deren Blutkörperchen das betreffende Präparin einwirkt, reaktiviert werden können, die ersteren aber nicht. Ich war voreilig, als ich meinte, damit einen grundsätzlichen Unterschied zwischen beiden Arten von Präparinen gefunden zu haben; dieser Irrtum ändert aber nichts an der Bedeutung jener Fälle, wo die Verschiedenheit der beiderlei Präparine tatsächlich nachgewiesen ist. Diese Feststellung ist deshalb wertvoll, weil man sich nur mit grösster Ueberwindung dazu entschliessen kann, anzunehmen, dass alle jene unzähligen Antikörper, die willkürlich durch Antigeninjektion in Massen erzeugt werden können, in geringer Menge normale Körperbestandteils seien.

Allerdings ist die Zahl dieser Stoffe und ihre Spezifität sicherlich nicht so gross, als manche Forscher annehmen zu müssen glaubten.

Ich allein und ich in Gemeinschaft mit Durham habe nachgewiesen, dass selbst die Spezifität der immunisatorisch erzeugten Bakterizidie beiweitem nicht so streng ist, als es von anderer Seite behauptet worden war, und nicht anders verhält es sich in manchen Fällen spezifischer Hämolyse. Ich und Durham haben dasselbe von Anfang an für die künstlich erzeugte Agglutination angegeben.

Noch viel weniger streng spezifisch als die der Immunsera sind viele Wirkungen der Normalsera. Ich möchte in dieser Beziehung insbesondere auf den wichtigen Nachweis Landsteiners die Aufmerksamkeit lenken, dass eine bestimmte Blutkörperchenart bei der Agglutination aus den Normalseris auch solche Stoffe zu absorbieren vermag, die andere Blutkörperchenarten energisch agglutinieren, wenn auch diese Stoffe in der Regel in geringeren Mengen absorbiert werden, als jene Agglutinine, die auf die absorbierende Blutkörperchenart am stärksten wirken. Ein und dasselbe Agglutinin ist also bei mehreren, ja bei vielen Agglutinationen beteiligt und man braucht daher nicht ebensoviele Agglutinine im Normalserum aufzunehmen als dieses Agglutinationen zu veranlassen vermag. Noch viel weniger ist es notwendig, für jeden einzelnen Agglutinations- oder Präparationsvorgang wieder eine unendliche Zahl von Teilagglutininen, Teilpräzipitinen anzunehmen. Die verschieden grosse Affinität der Antikörper zu verschieden empfindlichen Elementen und damit ihre verschieden rasche und vollständige Absorption durch diese Elemente, die verschieden grosse Festigkeit der eintretenden Verbindungen genügen vollkommen zur Erklärung der zugrunde liegenden Erscheinungen. Auch darauf weist Landsteiners Feststellung sehr nachdrücklich hin.

HYGIÈNE.

—

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. ZOONOSES.

Première question. — *Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques.*

Rapport présenté par M. le Dr PFEIFFER,
Professeur à l'Université de Koenigsberg.

MEINE HERREN,

Das Thema, welches mir von dem Comité des Kongresses zur Berichterstattung zugeteilt worden ist, ist so umfangreich, dass es kaum möglich erscheint, in den Rahmen eines das gewöhnliche Mass derartiger Berichte nicht allzu stark übersteigenden Vortrages über das ungeheure und täglich mehr anschewellende Gebiet der hierher gehörigen Arbeiten eine auch nur halbwegs erschöpfende Uebersicht zu geben. Ich muss mich daher darauf beschränken, nur diejenigen Punkte hervorzuheben, welche für die Theorie der Serumwirkungen und für deren praktische Anwendung zu Immunisierungs- und Heilzwecken besonders wichtig erscheinen.

Sie werden es begreiflich finden, dass ich als der Entdecker der bakteriolytischen Wirkungen der Immunsera mich fast ausschliesslich mit dem ersten Theil des Thema's befasse und die Behandlung der antitoxischen Sera meinem Herrn Coreferenten überlasse. Ich möchte es als eine besondere Gunst des Schicksals betrachten dass es mir vergönnt ist, vor einer so erlesenen Zuhörerschaft den von mir injahrelanger experimentellen Thätigkeit erarbeiteten Standpunkt im Zusammenhang auseinanderzusetzen.

Es wird sich nicht vermeiden lassen, dass ich meine eigenen Arbeiten und die meiner Schüler besonders zu berücksichtigen scheine. Ich darf dies wohl mit einem gewissen Rechte tun, ohne damit den hervorragenden Verdiensten von Männern wie *Ehrlich, Bordet, Metschnikoff*, und anderen zu nahe treten zu wollen.

Nachdem die epochemachenden Arbeiten v. *Behrings* und *Ehrlichs* für eine Reihe von Infektionskrankheiten als Ursache der nach dem Bestehen derselben spontan einsetzenden oder im Tierexperiment künstlich erzeugten Immunität das Auftreten von Substanzen im Serum nachgewiesen hatten, welche in spezifischer Weise die Wirkung bestimmter den betreffenden Infektionsprozessen eingentümliche Gifte (des Tetanus, des Diphtheriegiftes) neutralisierten, lag der Gedanke nahe, dass das eben entdeckte antitoxische Prinzip für das gesamte Gebiet der Immunität Geltung besitzen würde.

Nach dieser seiner Zeit gewiss berechtigten Auffassung war es die erste Aufgabe des Serotherapeuten bei einer Infektionskrankheit zunächst nach dem spezifischen Toxin zu suchen, un dann in dem zugehörigen Antitoxin das Heilmittel zu erhalten. Indessen führten jedoch, zunächst bei der Cholera, die Untersuchungen zu Resultaten, welche mit der antitoxischen Theorie nicht übereinstimmten, sondern gebieterisch zu der Aufstellung eines zweiten Grundgesetzes der Immunität drängten.

Weder im Serum der Rekonvaleszenten noch auch im Blute von Tieren, welche einmal oder auch mehrmals die Infektion mit lebenden Cholerabakterien oder auch eine nicht tötliche Vergiftung mit vorsichtig abgetöteten Cholerakulturen durchgemacht hatten, vermochte ich antitoxische Wirkungen nachzuweisen, dagegen hatte das Serum durch die Vorbehandlung die Eigenschaft erlangt für normale Tiere tötliche Dosen der Vibrionen der Cholera im Tierkörper durch Auflösung zu vernichten, und der gleiche Zerstörungsprozess liess sich virulenten Kochschen Vibrionen gegenüber beobachten im Peritoneum solcher Versuchstiere, bei denen durch Einverleibung kleiner Mengen Serums activimmunisierter Tiere oder Menschen eine gewisse passive Immunität erzeugt worden war. Gleichzeitig erkannte ich, dass es sich hier um spezifische bakteriolytische Prozesse handeln müsse, da in Gemischen zweier virulenten Vibrionenarten immer nur diejenige Komponente vernichtet wurde, auf welche das gleichzeitig injizierte Immunsera abgestimmt war. Aus diesen grundlegenden Untersuchungen ergab sich die Möglichkeit, Infektionsprozesse durch Vernichtung der Krankheitserreger im lebenden Organismus zu heilen,

was so lange und bis dahin vergeblich von den Bakteriologen angestrebt worden war.

Andererseits hatte ich zuerst mit vollem Nachdruck auf die Verwendung dieser bei der Immunisierung entstehenden spezifischen Substanzen zur Differentialdiagnose nahe verwandten Bakterienarten hingewiesen und auch die Möglichkeit betont, die Krankheit selbst durch die nach ihrem Bestehen zurückbleibenden spezifischen Blutveränderungen zu erkennen, Anregungen, deren weiterer Ausbau zu der praktisch so wichtigen Serodiagnostik geführt hat.

Ich selbst hatte schon erkannt, dass die bakteriolytischen Sera nicht nach Analogie der chemisch wohl definirten Antiseptica wirken, sondern dass hier ausserordentlich viel kompliziertere Verhältnisse vorliegen müssen. Zwar vermag das frische choleraimmuner Meerschweinchenserum die Choleravibrionen energisch zu vernichten, während das Serum normaler Tiere nur eine sehr viel schwächere Zerstörung dieser Mikroorganismen hervorruft, doch erzeugt das Immunserum im Tierkörper eine rapide Auflösung ungeheurer Vibrionenmassen noch in solchen Verdünnungen welche im Reagenzglase schon so gut wie wirkungslos sind. Ferner vermag man dem Immunserum nach *C. Fraenkel und Sobernheim* die baktericide Kraft durch halbstündiges Erhitzen auf 60 Grad zu rauben, ohne dass seine Fähigkeit, im passiv immunisierten Tier Bakteriolyse hervorzurufen, sich verringert. Ich vermochte dann zu zeigen, dass ein inaktivirtes verdünntes Immunserum durch Verweilen in der Bauchhöhle eines normalen Tieres aktive Eigenschaften erhält, die nach der Entnahme durch Beobachtung im hängenden Tropfen an nachträglich eingesäten Choleravibrionen sich mit Leichtigkeit konstatieren lassen, und *Bordet* gelang der wichtige Nachweis, dass die aktivierende Substanz im Serum der normalen Tiere vorhanden ist.

Diese Feststellungen führten zu der Annahme, dass die Bakteriolyse und wie ich gleich hinzufügen will, in absolut analoger Weise auch die Cytolyse auf dem Zusammenwirken zweier Substanzen beruht, von denen die eine dem Immunserum eigentümlich ist und Träger der Specifität der lytischen Wirkungen ist, während die andere in jedem Organismus vorhanden ist und erst durch ihr Hinzutreten die tatsächliche Zerstörung der zelligen Elemente (Bakterien, Blutzellen) bedingt. Ich habe seiner Zeit die spezifische Substanz als Immunkörper bezeichnet. *Ehrlich* hat dafür aus theoretischen Erwägungen den Namen Amboceptor, *Bordet* die Bezeichnung Sensibilisator vorgeschlagen. Die zweite aktivierende Substanz wird gewöhnlich mit dem gleich-

falls von *Ehrlich* herrührenden, nichts präsumierenden Wort « Complement » benannt.

Es wird nun die Frage zu erörtern sein, wie wirken Zellen, Immunkörper und Complement auf einander, welche Bedingungen müssen erfüllt sein, damit Bakteriolyse resp. Cytolyse eintritt.

An erster Stelle ist hier die durch mich festgestellte Tatsache zu nennen, dass die Wirkung der Immunsera bei der Bakteriolyse eine quantitative ist. Auf diesem quantitativen Verhalten beruht die Möglichkeit, bakteriolytische Sera zu titriren, das heisst die Mindestmenge eines Immunserum s zu ermitteln, welche gerade noch im stande ist, im Tierkörper eine bestimmte Dosis einer Bakterienkultur zur Auflösung zu bringen (1).

Die weitere experimentelle Erforschung des gegenseitigen Verhaltens von Bakterienkultur und Immunserum ergab nun sehr bald viel kompliziertere Verhältnisse, als ich, gestützt auf meine Erfahrungen bei der Choleraimmunisierung zunächst angenommen hatte. Schon 1896 stellte ich mit meinem Schüler *Kolle* fest, dass bei Typhus die Virulenz der zur Titrierung verwandten Kultur von wesentlichster Bedeutung ist, indem zur Auflösung eines hoch virulenten Typhusstammes das vielfache Multiplum derjenigen Dosis eines Typhusimmunserums erforderlich war, welche für eine weniger virulente Kultur sich wirksam gezeigt hatte. Aehnliche Verhältnisse wurden dann auch bei anderen Infektionsprozessen z. B. bei der Infektion mit Pestbakterien konstatiert.

Ein tieferes Eindringen in diese komplizierten Phänomene wurde erst seit 1899 ermöglicht durch die folgenschwere Entdeckung von *Ehrlich* und *Morgenroth* dass die rothen Blutkörperchen aus dem Immunserum die für sie spezifisch eingestellten Immunkörper verankern, dass diese Bindung der Haemolyse vorausgeht und ihrerseits erst die Vorbedingung schafft für das Herantreten des Complementes an die Blutzelle und die daran sich anschliessende Hämolyse.

In ganz analoger Weise vermögen auch die Bakterien aus dem Immunerum die reciproken Immunkörper durch Verankerung an sich zu fesseln, und es war auf Grund dieser Tatsachen möglich, die quantitativen Verhältnisse, welche hierbei obwalten, zu studieren. Derar-

(1) Man kann zu diesem Behufe Serum und Kultur getrennt von einander oder, was genauere Resultate gibt, in Mischung dem Tierkörper einverleiben. Durch Einspritzung der betreffenden Serumkulturmischungen in das Peritoneum sind wir durch den zuerst von *Issaeff* zu diesem Zwecke verwandten Kunstgriff der Entnahme von Exsudatproben mittelst Glaskapillaren imstande, das Fortschreiten des bakteriolytischen Prozesses beständig zu überwachen.

tige Versuche, welche von mir und meinem Schüler *Friedberger* angestellt worden sind, ergaben nun, dass regelmässig ein Multiplum der minimalen zur Bakteriolyse gerade ausreichenden Menge der Immunkörper von den Bakterien (speziell wurden diese Verhältnisse bei den Choleravibrionen geprüft) gebunden wird. Es bestehen ferner enge Beziehungen zum Virulenzgrade insofern, als virulentere Choleravibrionen stets eine höhere Affinität zu den Choleraimmunkörpern besitzen als Vibrionen mit geringer oder fast völlig fehlender Virulenz, und zwar handelt es sich hierbei um sehr erhebliche, augenfällige Differenzen.

Aehnliche Beziehungen zwischen Bakterienvirulenz und Bindungsfähigkeit für die spezifischen Immunkörper sind aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei Typhus und Pest vorhanden, weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob es sich um ein allgemeines Gesetz handelt. Jedenfalls ist schon jetzt nicht mehr daran zu zweifeln, dass diese von mir gefundene Tatsache für die Erklärung des komplexen Phänomens, welches wir als Virulenz bezeichnen, bedeutungsvoll ist. Das Quantum der Immunkörper, welches dem Tierkörper innerhalb eines gegebenen Zeitabschnittes und in einem begrenzten von der Bakterieninvasion bedrohtem Bezirk des Organismus z. B. in der Bauchhöhle zur Verfügung steht, ist offenbar beschränkt. Besitzen nun die eindringenden Bakterien eine hohe Affinität für die lokal vorhandenen Schutzstoffe, so werden dieselben energisch von den Bakterienzellen verankert und dadurch den Körper-Flüssigkeiten entzogen, so dass, wofern nur die Menge der Mikroben gross genug ist, für eine mehr oder weniger grosse Zahl derselben die Bedingungen ungestörten Wachstums und üppiger Vermehrung in den von den ihnen feindlichen Substanzen befreiten Körpersäften sich ausbilden können. Hierbei müssen diejenigen Mikroben, welche die Immunkörper auf sich kondensiert haben, natürlich der Bakteriolyse anheimfallen, so dass bei jedem Infektionsprozess, wie dies mein Schüler *Radziewsky* in überzeugender Weise nachgewiesen hat, Bakterienzerstörung und Bakterienwucherung als sich gegenseitig bedingende Phänomene nebeneinander einhergehen. Von dem gegenseitigen Verhältnis dieser antagonistischen Vorgänge ist offenbar das Schicksal des Tieres abhängig. Ist die Zahl der pathogenen Bakterien zu gering oder ihre Wachstumsenergie nicht gross genug, so werden die lytischen Kräfte des Organismus den Sieg davontragen, im anderen Falle werden die Bakterien durch fortschreitende Vermehrung den Organismus zu Grunde richten. Diese Ausführungen machen es auch verständlich, dass bei allen Infektionen ein toxischer Einfluss, der, wie ich gezeigt

habe, durch Resorption der giftig wirkenden Bakterienleibessubstanzen bedingt ist, sich geltend machen muss, da auch die virulentesten Bakterien im Tierkörper sich nicht ungestört vermehren, wie etwa in einem künstlichen Nährsubstrat, sondern audauernd, zum Teil wenigstens, der Bakteriolyse zum Opfer fallen.

Es erhebt sich nun die Frage, was wird aus den Immunsubstanzen, welche an die Bakterienzellen gebunden sind? Der Gedanke lag nahe, dass sie entweder durch eine aktive Tätigkeit der Mikroben zerstört werden könnten, oder aber bei der Bakteriolyse unter Mitwirkung des Complementes gewissermassen verbraucht würden. Das Experiment hat beide Annahmen nicht bestätigt. Wenn man Choleravibrionen in Bouillon wachsen lässt, welchem eine bestimmte Menge eines titrierten Choleraimmunserums zugesetzt ist, so verschwinden die ursprünglich darin enthaltenen I. E. nicht durch die Lebenstätigkeid der Mikroorganismen, sondern lassen sich noch nach längerer Zeit fast quantitativ nachweisen. Wenn also überhaupt unter diesen Umständen eine Zerstörung der spezifischen Immunstoffe stattfindet, so ist sie doch so gering, dass sie sich in den Grenzen der möglichen Versuchsfehler bewegt. Wenn demnach die Choleravibrionen unfähig sind im Reagenzglass selbst in wochenlangem ungestörtem Wachstum die an sie verankerten Immunkörper in erheblichem Masse zu zersetzen und für sich unschädlich zu machen, so werden wir eine derartige vitale Betätigung der Mikroben im Tierkörper während der doch meist innerhalb Stunden oder Tagen sich abspielenden Infektionsvorgänge kaum als ausschlaggebend annehmen dürfen.

Wie aber verhalten sich die mit Immunkörpern beladenen Bakterien bei der Bakteriolyse? Hier ergaben meine unter allen Kautelen angestellten Versuche unerwarteter Weise, das die Immunkörper so gut wie quantitativ in Freiheit gesetzt werden, wenn die Bakterienzelle, an welcher sie verankert sind, durch die Fermentwirkung des Complementes in Lösung übergeht. Ich habe mir viel Mühe gegeben, diese Frage exakt zu beantworten, ob bei dem bakteriolytischen Vorgang nich wenigstens ein I. E. verschwindet. Die Entscheidung würde für unser theoretisches Verständnis dieser noch so rätselhaften Prozesse von grösster Bedeutsamkeit sein, doch sind die hier zu überwindenden Schwierigkeiten sehr erheblich. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, dass bei Verwendung von Bakterien der Reagenzglasversuch ausgeschlossen ist, da nur im lebenden Organismus die Bakteriolyse sich mit genügender Schnelligkeit und Vollständigkeit vollzieht. Im Peritoneum der Versuchstiere werden die Bedingungen jedoch sofort ausserordentlich kompliziert, indem einerseits

ein von Versuch zu Versuch schwankender Bruchteil der bei der Bakterienauflösung frei werdenden Antikörpermengen durch Resorption aus der Bauchhöle verschwindet und dafür die normalen Amboceptoren des Versuchstieres welche, wie wir jetzt wissen, mit den bei der Immunisierung gebildeten Immunkörpern identisch oder doch in ihrer Wirkung sehr nahe verwandt sind, in das peritoneale Exsudat übergehen, und indem andererseits die stets vorhandene Vermehrung der Bakterien die Gewinnung absolut quantitativer Resultate unmöglich macht.

Wie werden diezer Schwierigkeiten auch nicht Herr, wenn wir statt der Bakterien z. B. rote Blutkörperchen verwenden unter den in relativ exakter Weise zu beherrschenden Bedingungen des Reagenzglasversuches. Hier fehlt wieder die vollständige Lösung der Zellen, welche, wie es scheint, die Vorbedingung für das Freiwerden der gebundenen Immunkörper darstellt, da bei der Haemolyse im Reagenzglase die Erythrocyten zwar abgetötet werden, so dass der in ihnen enthaltene Farbstoff austritt, die Stromata aber, an welchen die Immunkörper haften, ungelöst zurückbleiben.

Wie dem auch sei, meine bisherigen Versuche sprechen gegen die Annahme, dass bei der Bakteriolyse ein nachweisbarer Verbrauch von Antikörpern stattfindet. Wir treffen also bei der Bakteriolyse auf Verhältnisse, welche mit dem Verhalten bestimmter Fermente, z. B. des Labes eine grosse Analogie aufweisen.

Wir wollen nun die Entstehung der Immunkörper besprechen und diejenigen Bedingungen, hervorheben welche auf die Produktion dieser merkwürdigen Substanzen von Einfluss sind.

Während für die Antitoxine der Ort ihrer Entstehung noch nicht mit voller Sicherheit anzugeben ist, sind wir durch die Arbeiten von mir und *Marx* und von *A. Wassermann* über die Bildungsstätte der bakteriolytischen Antikörper aufgeklärt worden. Wir wissen jetzt, dass sie in den blutbereitenden Organen zu suchen ist. Die Feststellung dieser wichtigen Tatsache wurde durch die Beobachtung von *Marx* ermöglicht, wonach bei Kaninchen nach einmaliger Injektion einer Dosis abgetöteter Cholerabakterien eine ausserordentlich hohe Produktion von Choleraimmunsubstanzen angeregt wird, welche am achten Tage nach der Vaccination ihren Höhepunkt erreicht. Tötet man die Versuchstiere vorher und untersucht man die verschiedenen Organe auf ihren Gehalt an Immunkörpern, so ergibt sich, dass in der Periode des raschen Ansteigens der Choleraimmunität die Milz, das Knochenmark und die Lymphdrüsen an diesen Schutzstoffen erheblich reicher sind als das cirkulierende Blut, wäh-

rend alle übrigen Organe sich entgegengesetzt verhalten. Ja, es können in der Milz sich deutliche Mengen der Choleraimmunkörper zu einer Zeit (ein bis zweimal 24 Stunden nach der Schutzimpfung) vorfinden, wo selbst das Blut noch keine Spur einer spezifischen Veränderung zeigt.

Hat die Immunität nahezu ihren Höhepunkt erreischt, so verschwindet das in den blutbereitenden Organen vorher nachweisbare Plus von Schutzstoffen, sie sind dann nicht wirksamer als ihrem Blutgehalte entspricht. Diese Tatsachen sind nur verständlich unter der Annahme, dass die haematopoetischen Organe die Bildungsstätte der Antikörper sind, und dass deren Produktion in den ersten Tagen der Immunisierung so überstürzt erfolgt, dass ihre Abstossung in die Blutbahn damit nicht gleichen Schritt zu halten vermag.

Eine Beziehung der Immunkörperbildung zu den Leukocyten des Blutes, die *Metschnikoff* seiner Zeit supponiert hatte, vermochten wir nicht festzustellen. Auch vermag ich der Auffassung von *Stetschnikoff* nicht beizupflichten, wonach unsere Befunde eine Stütze der Phagocytentheorie der Immunität darstellen sollen. Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark sind für *Stetschnikoff* immer nur die phagocytären Organe; es wird dabei aber nicht berücksichtigt, dass diesen selben Organen auch noch andere wichtige Funktionen obliegen, dass dort, um ein Beispiel anzuführen, die roten Blutkörperchen entstehen, dass ferner wohl auch das Blutplasma wenigstens zum Teil dort gebildet wird. Es ist daher keineswegs ohne weiteres die Annahme gestattet, dass denjenigen Zellkomplexen, welche als Matrix der Leucocyten des Blutes dienen, zugleich auch die Produktion der Antikörper obliegt, es muss dies unter allen Umständen erst bewiesen werden, während *Metschnikoff* diesen Zusammenhang von vornherein als gegeben betrachtet.

Noch wenig geklärt is zur Zeit das Schicksal der einmal im Blustrom befindlichen Immunkörper. Wir wissen nur, dass sie mehr oder weniger lange Zeit mach ihrer Entstehung wieder verschwinden. So sinkt beim Kaninchen, dessen Blut nach einer einmaligen Injection von Cholerabakterien von Immunkörpen geradezu überschwemmt wird, der Serumtiter vom 8. Tage ab langsam aber stetig und erreicht erst nach Monaten annähernd normale Werte. Ganz ähnlich verhält sich das Serum von Menschen, welke nach *Kolle-Haffkine* durch subkutane Injection von kleinen Mengen abgetöteter Cholerasubstanz immunisiert wurden, oder welche eine spontane Cholerainfection überwunden haben. Abweichend war das Verhalten einer Ziege, die ich in den Jahren 1895 und 1896 durch langdauernde Behandlung

mit oft wiederholten sehr hohen Dosen lebender Cholerabakterien behandelt hatte. Hier blieb auch nach dem Aussetzen der Immunisierung der erreichte Titer 1/10 mg während 2 voller Jahre fast völlig konstant, um dann erst abzusinken.

Was wird nun aus den Immunkörpern? Zunächst musste man sich fragen, ob sie aus dem Organismus mit den Se- und Exkreten ausgeschieden werden. In der Tat hatten schon *Ehrlich* und *Brieger* in der Milch Tetanusimmuner Ziegen einen sehr erheblichen Gehalt von Antitoxin nachweisen können und ähnliche Verhältnisse konnte ich bei meinen Choleraimmunziegen auch für die Choleraimmunkörper ermitteln.

Aber der Rückgang der Serumwerte findet sich auch bei Tieren, welche keine Milch secernieren. Auch im Harn und den sonstigen Se- und Exkreten lassen sich höchstens Spuren der Immunkörper auffinden. Wir stehen hier vor einem Rätsel, dessen Lösung indess durch neuere Untersuchungen näher gerückt erscheint.

Schon *Ehrlich* und *Morgenroth*, *I. Müller* und *Bordet* hatten die Existenz von Antihämolysinen erwiesen und dieselben immunisatorisch durch Behandlung von Tieren mit hämolytischem Serum künstlich erzeugt. In ganz analoger Weise gelang es mir und *E. Friedberger* bei Kaninchen durch Einverleibung von heterologem Choleraimmunserum Antiimmunkörper zu erhalten, deren Existenz trotz der vorliegenden theoretischen Schwierigkeiten als gesichert betrachtet werden kann. Die Entstehung derartiger Antiimmunkörper erklärt nun ohne weiteres die kurze Dauer der passiven Immunität nach Uebertragung von heterologen Immunserum. Ich möchte annehmen, das analoge Prozesse auch in den aktiv immunisierten Tier sich spielen können und dass die Bindung der frei im Blute kreisenden Schutzstoffe durch Auto-Antiimmunkörper deren schliessliches Verschwinden herbeiführt. So erklären sich vielleicht die auch bei der activen Immunisierungen oft beobachteten ganz auffallenden Schwankungen, welche die Titerwerthe des Serums manchmal innerhalb kurzer Zeit auch ohne besondere Gelegenheitsursache unterliegen (So sah ich in einem Spezialfalle bei einer mit Cholera behandelten Ziege den Wert des Serums innerhalb weniger Wochen 1/25 mg. auf 1/10 mg. absinken und dann wieder sich auf 1/30 mg. erhöhen).

Es handelt sich hier um Verhältnissen, welchen sicherlich eine grosse praktische Bedeutung zukommt. Wenn die Injektion von Immunserum eine Gegenreaktion des Organismus auslösen kann, die ein rasches Verschwinden der übertragenen Schutzstoffe im Gefolge hat, so wird unter Umständen die passive Immunisierung einen Ein-

griff darstellen, welcher die Verwendung desselben Immunserums zu Heilzwecken bei später auftretender Erkrankung erschwert oder ganz unmöglich macht; ich sage absichtlich mit Betonung *desselben* Immunserums, denn, wie ich später zeigen werde, wirken die Antiamboceptoren spezifisch nur auf diejenigen Immunkörper ein, durch deren Injektion sie erzeugt wurden.

Zur Gewinnung eines möglichst hochwertigen antitoxischen Serums hat es sich notwendig erwiesen, die Tiere mit steigenden Dosen des Toxis vorzubehandeln. In ähnlicher Weise versuchte ich anfangs die bakteriolytischen Sera hoch zu treiben, indem ich meinen Tieren steigende Dosen der abgetöteten oder lebenden Bakteriensubstanzen einverleibte. In der Tat gelingt es auf diesem Wege hohe Titerwerte zu erzielen, aber mit erheblicher Gefährdung der Versuchstiere, da eine eigentliche Unempfindlichkeit gegen die Bakterien-endotoxine auch durch die sorgfältigst geleitete Immunisierung nicht eintritt. Besonders bei Typhus ist die Kumulation der Giftwirkung unter diesen Umständen ein kaum überwindliches Hindernis für die Erlangung hoher Serumwerte. Später überzeugte ich mich, dass bei der immunisatorischen Erzeugung der bakteriolytischen Antikörper steigende Dosen der giftigen Bakteriensubstanz unnötig sind, da man dasselbe erreichen kann durch oft wiederholte Injektionen derselben kleinen Anfangsdosis des Vaccins. Sehr merkwürdig und zunächst unerwartet war eine Beobachtung *Kolles*, welcher bei Nachprüfung der *Haffkin* schen Choleraimmunisierungsmethode feststellte, dass schon eine einmalige subkutane Injektion minimalster Qualitäten der bei 60 Grad abgetöteten Cholerabakterien bei Menschen eine ganz enorme Produktion von Choloraimmunkörper anregt, so dass unter diesen Umständen Serumtiter von 1/7 mg. beobachtet werden können. Diese zunächst isoliert stehende Tatsache diente mir dann zum Ausgangspunkt für eine genauere Diskussion der Frage, in wieweit die Doses des Impfstoffes mit der Intensität der dadurch ausgelösten Serumveränderung in Zusammenhang steht, eine Frage, welche durch die Arbeiten meiner Schüler *Mertens*, *Ascher Friedberger* wenigstens für die Choleraimmunität wesentlich geklärt worden ist. Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet, in deren Organismus, wie schon hervorgehoben, die Bedingungen für die Produktion von Choleraamboceptoren offenbar ganz besonders günstig liegen. Es ergab sich, dass in der Tat eine untere Grenze existiert, eine Dosis immunisatoria minima, und es zeigten sich sehr merkwürdige Beziehungen zu der Applikationsweise, indem von dem subkutanen Gewebe aus die immunisatorische Wirkung viel geringer war und schon viel früher versagte, als bei Einsprit-

zungen in die Blutbahn. Bei intravenöser Injektion konnte noch durch geradezu infinitesimale Quantitäten sicher sterilisierter Cholerakulturen unter 1/1000 mg. einen ganz ausgesprochenen immunisatorischen Effekt erzielt werden. Wir werden bald sehen, wie diese so ausgesprochene Differenz in der Wirkung subkutan oder intrevenös einverleibter Vaccindosen sich erklärt.

Bei der Behandlung einer grösseren Anzahl von Kaninchen mit gleichen minimalen Dosen von Vaccin lässt sich eine Tatsache konstatieren, die zuerst bei den antitoxischen Sera z. B. bei Erzeugung des Diphtherieserums durch *v. Behring* u. A. beobachtet worden ist, dass nämlich die Individualität des Tieres in der Höhe der erzielten immunisatorischen Ausschläge deutlich zutage tritt, wobei die Titerwerte ihrer Sera in sehr erheblicher Weise, unter Umständen um den zehnfachen Betrag, schwanken können.

Es ist daher, wenn man allgemein gültige Folgerungen erhalten will, stets nötig, eine grössere Zahl von Kaninchen gleichzeitig zu behandeln und aus den erhaltenen Resultaten den Durchschnitt zu ziehen.

Diese Kautelen sind selbstverständlich bei den folgenden Ergebnissen beobachtet worden.

Mein Schüler *E. Friedberger* fand, dass die Bildung der Choleraimmunkörper deutlich geschädigt wird, wenn gleichzeitig neben der abgetöteten Cholerasubstanz geringe Mengen anderer Bakterien in sterilem Zustande (Typhus, Kaninchensepticaemie) injiziert wurden. Diese Beobachtung ist insofern von praktischer Bedeutung als danach die Erzeugung sehr hochwertiger polyvalenter Sera als recht schwierig erscheinen muss.

Auffällig begünstigt wurde andererseits die Immunkörperproduktion erstens durch kleine Aderlässe und zweitens durch einmalige Verabfolgung von zwar berauschend aber noch nicht hochgradig toxisch wirkenden Alkoholdosen vor oder gleich nach der intravenösen Injektion des Vaccins, während chronisch alkoholisierte Tiere ganz entsprechend den Resultaten von *C. Fränkel*, *Laitinen* und anderen sich bei der Erzeugung hoch wirksamen Serums im erheblichen Grade minderwertig zeigten. Auch diese Beobachtungen entbehren nicht der praktischen Konsequenzen. Sie scheinen mir berufen, eine Erklärung zu geben für die bisher rein empirisch beobachtete günstige Wirkung von dreisten Alkoholdosen und Aderlässen auf den Verlauf gewisser Infektionskrankheiten des Menschen z. B. der croupösen Pneumonie, des Scharlachs, der septicaemischen Erkrankungen.

Es erscheint wünschenswert, auch die Berechtigung anderer therapeutischer Eingriffe bei Infektionskrankheiten z. B. der antifebrilen Mittel an der Hand der von mir und meinen Schülern ausgearbeiteten Methoden zu prüfen.

Eine theoretisch überaus wichtige Tatsache ist es ferner, dass zur Erzeugung eines möglichst hohen Immunitätsgrades nur solche Vaccins Verwendung finden dürfen, welche mit möglichst virulenten Bakterienrassen hergestellt sind.

Zuerst hatte ich Gelegenheit eine hierher gehörige Beobachtung bei der aktiven Immunisierung von Affen gegen die Pest zu machen.

Die spätere Wiederholung derartiger Versuche mit Cholera ergab, dass bei Kaninchen der immunisatorische Effekt minimaler Mengen bei 60° abgetöteter Cholerakultur in deutlichster Art und Weise abhängig ist von der Virulenz des zur Vaccinierung benutzten Cholerastammes, in dem Sinne, dass der höheren Virulenz auch stets eine stärkere spezifische Blutveränderung entspricht. Auf die Erklärung dieses Phänomens werde ich später zurückzukommen haben.

Es ist jetzt an der Zeit, unsere bisherigen Kenntnisse über die Natur der Immunkörper und ihre chemische Constitution kurz zu rekapitulieren.

Wir wissen dass die Immunkörper relativ stabile Molekularkomplexe darstellen. Sie vertragen fast ausnahmslos eine Erhitzung auf 60° ja 70° und lassen sich in karbolisiertem Serum auch ohne jede besondere Vorsichtsmassregel viele Jahre lang konservieren. So sind Proben von Choleraserum, die ich im Jahre 1895 hergestellt habe, noch jetzt, nach vollen acht Jahren in ihrer spezifischen Wirkung so gut wie quantitativ unverändert. In Analogie mit den Anti-toxinen sind die bacteriolytischen Immunkörper nicht dialysierbar, gehören also zu den colloiden Substanzen. Eine feste Beziehung zu einer bestimmten Fraction der Eiweissubstanz des Serums hat sich nicht ermitteln lassen, vielmehr spricht alles dafür, dass sie durch die Fällungsmittel immer nur mechanisch in den entstehenden Niederschlägen haftend mitgerissen werden.

Es sind also weder Albumine noch Globuline, noch gehören sie, wie aus ihrem Verhalten bei der Verdauung besonders mit Trypsin hervorgeht, zu den Nucleinsubstanzen. Diese Auffassung, die *Proskauer* und ich 1896 gewonnen haben, ist auch nicht durch die neueren *Pick*schen Angaben erschüttert, wonach die Immunkörper sich fast quantitativ mit einer ganz bestimmten Fraktion der Globuline, dem Englobulin ausfällen lassen, zumal ihre Nachprüfuug in meinem Laboratorium durch *A. Wolff* abweichende Resultate ergeben hat. Für

wichtig bei der Beurteilung der chemischen Natur der Immunkörper möchte ich die von *Proskauer* und mir gemachte Beobachtung halten, wonach es gelingt, aus drei Monate lang unter oft gewechselten absolutem Alkohol gehaltenen gehärteten Proben von Choleraimunserum durch Auslaugung mit destilliertem Wasser erhebliche Mengen von fast eiweissfreien Choleraimmunkörpern zu gewinnen. Der Schluss, zu dem *Proskauer* und ich damals gelangt sind, dass es sich um Substanzen von enzymatischer Natur handelt, entspricht auch jetzt noch den bisher bekannten Tatsachen am besten und findet in dem Verhalten des Immunkörper bei der Bacteriolyse eine weitere Stütze.

Seit ihrer Entstehung habe ich stets den spezifischen Charakter der bei der Immunisierung entstehenden thermostabilen Immunsubstanzen betont. Auf dieser Tatsache wurde von mir die Serodiagnostik der Bakterien der Infektionskrankheiten aufgebaut, die jetzt trotz anfänglicher Befehdung allgemein anerkannt ist und zu dem unveräusserlichen Rüstwerk des Bakteriologen, sogar des Klinikers gehört, wenn auch meine ursprünglichen Methoden durch die Forschungen *Grubers*, *Widals* und zahlreicher anderer Autoren ergänzt und in handlichere Form übergeführt sind. Es erhebt sich nun die Frage, wie weit die Spezifität der Immunkörper geht. Während bei den Agglutininen und den Praecipitinen ein Uebergreifen der spezifischen Serumwirkungen auf nahe stehender Bakterienarten resp. die Eiweissstoffe verwandter Tierspezies beobachtet ist, ist etwas Aehnliches bisher für die bakteriolytischen Amboceptoren nicht mit Sicherheit bekannt, nur eine Arbeit von *Löffler* und *Abel* scheint für die Klasse der Colibakterien die Möglichkeit einer Art bacteriolyticher Gruppenreaction zu eröffnen.

Eine genauere Prüfung dieser Frage ist von Wichtigkeit und ein besonders geeignetes Versuchsobjekt würden vielleicht die Paratyphus-und Paracolistämme in ihrem Verhältnis zum echten Typhus darstellen.

Wie ist nun diese überraschende Spezifität der Immunkörper zu erklären? Eine scheinbar überaus einfache Lösung geben die Theorien, wonach die bei der Immunisierung entstehenden spezifische Stoffe Abkömmlinge der die Immunisierung hervorrufenden Infektionsstoffe sind.

Nach *Buchners* ältester Auffassung sollten die Antitoxine und auch die bakteriolytischen Amboceptoren einfach im Organismus umgewandelte und dadurch entgiftete Toxine resp. Bakteriensubstanzen darstellen, nach *Emmerich* und *Löw* Verbindungen von Bakterienstoffen mit Proteinsubstanzen, die ihrerseits vom Organismus geliefert

werden. Diese Hypothesen sind nicht mehr haltbar. Es spricht dagegen in erster Stelle das Missverhältnis zwischen Ursache und Wirkung, wenn minimalste Vaccindosen unter Umständen geradezu eine Ueberschwemmung des Organismus durch neugebildete Immunkörper herbeiführen können.

Ein bestimmtes Beispiel wird das Gesagte erhellen. Beim Kaninchen kann man mit Leichtigkeit durch einmalige intravenöse Injektion von 1/250 mg abgetöteter Cholerakultur eine Serumtiter von beispielsweise 1 mg erzeugen. Nehmem wir an, dass das Versuchstier etwa 60 gr. Serum zu liefern vermag, so sind darin 60.000 J. E. enthalten, welche 60,000 × 2 mg d. h. 120 gr virulenter Cholerasubstanz zur Auflösung bringen können. Ursache und Wirkung stehen demnach im Verhältnis von 1 : 1/250. 120,000 also wie 1 : 30 Millionen.

Es ist absolut unverständlich, wie auf Grund der *Buchner*schen, aber auch der *Emmerich* und *Löw*schen Vorstellung derartige Facta möglich sein sollten.

Absolut ausschlaggebend aber gegen die genannten Hypothesen ist die auch vom Standpunkt der Theorie *grundlegende Tatsache des Vorkommens der spezifischen Immunkörper beim normalen Tier.*

Schon 1896 konnte ich zeigen, dass im Normalserum aller von mir untersuchten Tierspecien allerdings in geringerer Menge Stoffe vorhanden sind, welche in ganz analoger Weise wie die bei der Immunisierung angehäuften spezifischen Schutzstoffe in der Bauchhöhle des Meerschweinchens baktericide Prozesse auszulösen vermögen, und welche auch die Erhitzung auf 60° vertragen.

Die Unterschungen von *Ehrlich* und *Morgenroth* an Haemolysinen des normalen Blutes ergaben nun, dass durch die Absorptionsmethode diese Antikörper des normalen Serums sich in eine grosse Anzahl differenter spezifischer Komponenten trennen lassen, und *Ehrlich* gelangte zu der Annahme, dass diese Partialamboceptoren des Normalblutes in wesentlichen identisch seien mit den immunisatorisch erzeugten specifischen. Es würde demnach die Immunisierung nichts weiter als eine spezifische Steigerung eines schon normal vorgebildeten Zustandes bedeuten.

Auch für die bakteriolytischen Amboceptoren des Normalblutes gelang es mir und *Friedberger* mit Hilfe der *Ehrlich*schen Absorptionsmethode eine Zerlegung in spezifisch sich verhaltende Komponenten nachzuweizen. Einen überzeugenden Beweis dafür, dass in der Tat die *Ehrlich*sche Auffassung berechtigt ist, fanden wir darin, dass die Antiamboceptoren, die durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Ziegencholeraimmunserum erzeugt waren, in gleicher Weise ihren

hemmenden Einfluss auf die choleralytische Wirkung des Normalserums der Ziegen und des Serums Choleraimmuner Tiere ausübte, während die Choleraamboceptoren anderer Tierarten nicht beeinflusst wurden.

Es geht aus dieser Beobachtung des weiteren hervor, dass die normalen und immunisatorisch erzeugten Amboceptoren der verschiedenen Tierspecien wieder unter sich spezifisch different sind, was schon 1896 von mir vorausgesehen war, als ich damals schrieb : « Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Choleraantikörper der verschiedenen Tierspezies unter sich gewisse chemische Differenzen aufweisen, etwa so, wie die Haemoglobine verschieden sind. »

Schon vorher hatte *Roux* festgestellt, dass das Serum vieler normaler Pferde Diphtherieantitoxin in erheblichen Mengen enthält und in ähnlicher Weise waren durch *Wassermann* und andere antitoxische Eigenschaften des Blutes von Kindern und Erwachsenen, die nie klinisch nachweisbare Diphtherie überstanden hatten, gefunden worden.

Bei der Diphtheritis, welche eine endemische Krankheit ist und eine ausserordentlich grosse, ganz unkontrollierbare Verbreitung besitzt, war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass der Antitoxingehalt des Blutes scheinbar normaler Individuen auf früher überstandene leichteste und deshalb unbemerkt gebliebene Infektionen zurückzuführen sei. Eine solche Erklärung war aber unmöglich bei den *Ehrlich*schen Befunden spezifischer Haemolysine im Blute normaler Tiere, und das gleiche gilt vom Vorhandensein der Choleraamboceptoren im Serum normaler Ziegen, bei Individuen zumal, welche erst jahrelang nach dem Erlöschen der letzten Choleraepidemie in Deutschland geboren worden sind und deshalb unter keinen Umständen mit Cholerabakterien in irgend welchen Kontakt gekommen sein können.

Als noch fraglich möchte ich es allerdings bezeichnen, ob die auf Choleravibrionen wirkenden spezifisch lytischen Stoffe des Normalblutes nach jeder Richtung hin identisch sind mit den Choleraamboceptoren immunisierter Tiere, zumal wir der *Ehrlich*schen Auffassung beipflichten müssen, wonach auch die scheinbar einheitliche Natur der Immunstoffe in ein hoch komplexes Nebeneinander von Teilamboceptoren zerfällt. Doch sind diese überaus schwierigen Fragen noch nicht nach jeder Hinsicht spruchreif.

Ein Verständnis für die so überraschend spezifische Natur der Schutzstoffe sowie über die sonstigen Verhältnisse, welche, wie im vorstehenden dargelegt, für ihre Bildung von Wichtigkeit sind, kann

nur auf den Boden der *Ehrlich*schen Anschauungen über die Immunität in Verfolgung und weiterem Ausbau seiner genialen Seitenkettentheorie gewonnen werden. Nach *Ehrlich* sind die im normalen Blut vorhandenen antitoxisch oder auch baktericid wirkenden Substanzen sowie auch die bei der Immunisierung gebildeten Immunkörper ausschliesslich dem intermediären Stoffwechsel dienende Molecularkomplexe. Die assimilatorischen Zellmolekülen des Organismus bestehen aus einem von *Ehrlich* als Leitungskern bezeichneten Centralteil, welchem die eigentlichen Lebensfunktionen zukommen, und ausserordentlich zahlreichen an ihm haftenden Gruppen, welche bildlich gesprochen die Fangarme des Leistungskernes darstellen.

Diejenigen Stoffe, welche zu diesen Zellgruppen Affinität besitzen und von ihnen assimiliert werden können, müssen mindestens eine haptophore Gruppe besitzen, welche auf den ein oder den andern Fangarm des vielgestaltigen « Receptoren » apparates der Organzellen passen. Nach *Ehrlich* entsteht durch eine derartige Besetzung von Receptoren gewissermassen ein Deficit, welches durch Neubildung derselben Receptorengruppe ersetzt wird. Dabei soll dem *Weigert*schen Gesetz entsprechend eine Ueberproduktion eintreten. Die im Uebermass gebildeten Zellreceptoren werden abgestossen und erscheinen frei in der Blutbahn als Immunkörper.

Nehmen wir diese Auffassung von *Weigert-Ehrlich* als gegeben an, so gelangen wir zu einer einfachen und einheitlichen Erklärung aller der Phänomene, welche in vorhergehenden berührt worden sind.

Es ist nun die Vielheit der im Normalblut vorhandenen Amboceptoren und deren Identität oder wenigstens teilweise Identität mit den immunisatorisch erzeugten die einfache Konsequenz der Theorie. Das gleiche gilt von dem anfangs so rätselhaft erschienenen spezifischen Charakter derselben ; nur bekommt der Begriff der Spezifität ein wesentlich anderes Gesicht, insofern als nach *Ehrlich* und *Morgenroth* hierunter nur die spezifischen Beziehungen zwischen den einzelnen Typen von Receptoren und Amboceptoren zu verstehen sind. Jedoch scheint mir das *Weigert*sche Gesetz die manchmal so auffallende Diskrepanz zwischen Wirkung und Ursache, auf die ich bei der Entstehung der Choleraimmunkörper früher hingewiesen habe, nicht genügend zu erklären. Ich würde das Verhältnis vielmehr als eine spezifische Sekretion auf einen spezifischen Reiz auffassen, da wir bei dem Reizbegriff an ein analoges Missverhältnis von Ursache und Wirkung längst gewöhnt sind. In letzter Instanz würde aber auch diese Unterscheidung auf eine Art Wortstreit hinauskommen.

Nach den bisher bekannten Tatsachen müssen wir uns den Bau der

Bakterienzelle als höchst kompliziert vorstellen. Daher kommt es, dass bei Immunisierungen mit lebenden oder abgetöteten Bakterien so verschiedenartige Immunsubstanzen entstehen wie z. B. die bakteriolytischen Amboceptoren und die Agglutinine. Aber auch der jenige Antheil des gesammten Receptorenapparats der Bakterienzelle, welcher durch seine spezifischen Besiehungen zu bestimmten Receptoren von Organzellen die Bildung der bakteriolytischen Immunkörper anregt, ist sicherlich noch differenziert. Die Versuche über den Einfluss der Virulenz auf die Bindung der Immunkörper und der unleugbare Zusammenhang zwischen der Virulenz eines Bakterienstammes mit der Höhe seines immunisierenden Effektes lassen sich nur durch die Annahme erklären, dass die Zahl der haptophoren Gruppen des Choleravibrio z. B. eine sehr grosse sein muss und ihrerseits wieder abhängig von der Virulenz in dem Sinne, dass bei Steigerung der Virulenz ihre Zahl oder auch ihre Affinität zu den reciproken Amboceptoren wächst. Es gelang mir nun zu zeigen, dass für die Bakteriolyse die Besetzung sämtlicher Bakterienreceptoren mit den Immunkörper nicht notwendig ist, sondern dass wahrscheinlich schon die Sättigung einer Affinitätseinheit zu diesem Zwecke ausreicht.

Dieser Schluss ergibt zich zwingend aus folgenden Beobachtungen: Choleravibrionen wurden in der Bauchhöhle des Meerschweinchens durch gleichzeitig einverleibtes Immunserum zur Auflösung gebracht, das Exsudat wurde dann auf der Höhe des bakteriolytischen Prozesses entnommen, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und durch ein keimdichtes Berkefeldfilter filtriert. Das vollkommen klare auf Sterilität geprüfte Filtrat wurde dann Kaninchen in die Blutbahn injiziert. Dabei ergab sich, dass, wenn die Vibrionenauflösung durch ein geringes Multiplum einer I. E. erzeugt war, dem filtrierten Exsudate noch eine sehr starke immunisierende Wirkung für das Kaninchen inne wohnt, die kaum hinter derjenigen zurückbleibt, welche durch Injection bei 60° abgetöteter Cholerabakterien ohne jeden Serumzusatz erreicht werden konnte. Wurde dagegen die Dosis des Immunserums erheblich gesteigert, bis zu Hunderten oder Tausenden von I. E., so sank der immunisierende Effekt des filtrierten Exsudats erheblich und konnte schliesslich bei den höchsten Dosen des Immunserums so gut wie vollständig ausgeschaltet werden.

Diese Tatsachen waren auf Grund der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie vorauszusehen. Bakterienzellen, deren Receptorenapparat mit Amboceptoren vollständig gesättigt wurde, durften ebensowenig Affinität zu den Organzellen besitzen, wie beispielsweise Diphterie-

oder Tetanustoxin, das mit entsprechendem Antitoxin vollständig neutralisiert ist.

Ist dagegen die Sättigung der Bakterienreceptoren mit Amboceptoren eine unvollständige, so wird mehr oder weniger von ihrer Affinität zu den Receptoren der Organzellen erhalten bleiben und die Produktion von Immunkörper anregen können.

Jetzt wird auch die von meinem Schüler *Friedberger* gefundene Tatsache verständlich, dass minimalste Bakterienquantitäten einen so verschiedenen immunisatorischen Effekt ausüben, je nachdem sie intravenös oder subcutan einverleibt werden. Wir wissen, dass bei dem zu immunisierenden Tiere auch im normale Zustande schon eine gewisse Menge von spezifisch Cholerabakterien abgestimmten Amboceptoren vorhanden ist. Deshalb wird im Tierkörper jedesmal wenigstens einen Bruchteil der Receptoren der Bakterienzelle gesättigt werden, ehe das Vaccin mit den spezifischen Receptoren derjenigen Organzellen in Beziehung treten kann, welche die Immunkörpen produzieren. Je weiter der Weg ist, den die bakteriellen Stoffe von der Injektionstelle bis zur Milz, den Knochenmark, den Lymphdrüsen zurückzulegen haben, je langsamer die Resorption erfolgt, um so stärker wird die Sättigung der Bakterienreceptoren mit Immunkörpern werden können und wir müssen deshalb das Factum, dass vom subcutanen Gewebe kleinste Bakterienmengen so sehr viel schwächer immunisierend wirken als bei Einführung in die Blutbahn geradezu als eine Konsequenz der Theorie, als eine fast a priori vorauszusehende Bestätigung bezeichnen.

Zu ähnlichen Resultaten sind *Dungern* und *Sachs* bei der Immunisierung mit Erythrocyten gelangt, welche mit Amboceptoren beladen waren und *Neisser* und *Lubowski* für die Erzeugung von Agglutininen durch Agglutinin-beladene Bakterien.

Da, wie früher nachgewiesen, die Choleraimmumkörper der verschiedenen Tierspezies unter sich different sind, lag die Möglichkeit vor, dass auch eine ähnliche spezifische Verschiedenheit in den haptophoren Gruppen der Bakterienzellen sich würde auffinden lassen. Wäre dies der Fall, so dürften Cholerabakterien, die mit Immunserum einer Tierspezies gesättigt waren, nur für dieselben Tierarten ihres vaccinierenden Effektes beraubt sein. Der Versuch hat aber diese Annahme nicht bestätigt, da es gelingt, die immunisatorische Wirkung von Cholerabakterien für Kaninchen sowohl durch Kaninchenimmunserum, was selbstverständlich ist, als auch durch Ziegenserum in erheblichem Masse auszuschalten.

Wir gewinnen nun auch ein Verständnis für die Tatsache, dass

baktericide Sera auf die Bakterienendotoxine nicht antitoxisch einwirken. Es liegt das eben daran, dass die toxischen Bakteriensubstanzen so überaus kompliziert gebaut sind, und dass deshalb so gut wie immer nur in unvollständig gesättigtem Zustande an die für ihren toxischen Effekt empfänglichen Organzellen herangelangen. Ich supponiere a priori, dass Bakterien, welche soweit mit Amboceptoren beladen sind, dass sie ihrer vaccinierenden Fähigkeit beraubt sind, auch ihre vergiftende Wirkung eingebüsst haben werden. In der Regel wird bei passiv immunisierten Tieren, wo die Menge der übertragenen Immunkörper doch stets relativ klein ist im Verhältnis zu einer vergiftend wirkenden Dosis von Bakterienendotoxin aus jetzt wohl begreiflichen Gründen diese antitoxische Nebenfunktion nicht in die Erscheinung treten können; das kann aber beim aktiv immunisierten Tiere sich anders verhalten. So möchte ich wenigstens die von mir gemachte Beobachtung deuten, dass Ziegen, welche lange Zeit mit vorsichtig gesteigerten Dose von lebenden Cholerabakterien behandelt werden, schliesslich die Injektion ungeheuren Quantitäten derselben, 200 Agarkulturen und mehr, auf einmal vertragen, eine Dosis giftiger Bakterienleibessubstanz, die für ein unbehandeltes Kontrolltier wohl unfehlbar letal sein würde, die aber die immunisierten Ziegen nicht stärker affiziert als die kleineren Anfangsdosen, weil die in ihrem Blute enthaltene enorme Anhäufung spezifischer Immunkörper die resorbierten Endotoxine zum grossen Teil abzusättigen vermag.

Wir sehen, dass von den nun gewonnenen Standpunkte aus in letzter Instanz antitoxische und baktericide Serumfunktionen auf ein gemeinsames Prinzip hinauslaufen, und dass es unberechtigt ist, wenn es immer und immer wieder auch jetzt noch den baktericiden Sera gewissermassen zum Vorwurf gemacht wird, dass sie nicht auch zugleich antitoxisch wären.

Diese hier auseinandergesetzte Art der antitoxischen Wirkung bakterícider Sera ist natürlich toto coelo verschieden von derjenigen, welche *Metschnikoff, Roux* und *Salimbeni* bei auf bestimmte Art erzeugtem Choleraimmunserum sowie *Wassermann* bei in ähnlicher Weise hergestelltem Pyocyaneusserum beobachtet haben. Weder im *Roux*schen Choleraserum noch in dem *Wassermann*schen Pyocyaneusserum sind echte Antitoxine gegenüber den Endotoxinen der Cholera-resp. Pyocyaneusbakterien, die ich beim Zustandekommen der Infectionsprozesse als ausschlaggebend erachte, enthalten, sondern es wurden hier neben den baktericiden Immunkörpern Antitoxine gefunden, die nur gegen gelöste in der Kulturflüssigkeit frei enthal-

tene giftige Derivate der Cholera-resp. Pyocyaneusbakterien sich wirksam zeigten. Es kann nun meiner Ueberzeugung nach keinem Zweifel unterliegen, dass diese gelösten Toxine ganz etwas anders sind als das im Tierkörper durch Resorption der toxischen Bakterienleiber zur Wirkung kommende wahre Infektionsgift. Im Falle der Cholerabakterien ist wohl anzunehmen, dass die Bouillonkulturfiltrate durch Autolyse mehr weniger abgebaute Endotoxine enthalten, die deshalb in ihrer Struktur ausserordentlich vereinfacht sein werden und aus diesem Grunde antitoxisch wirkende Schutzstoffe bei der Immunisierung erzeugen können. Ob beim Pyocyaneus die Verhältnisse vielleicht nicht noch komplizierter liegen, soll hier nicht weiter erörtert werden.

Unter allen Umständen muss ich es als einen Irrweg bezeichnen, wenn auch in neuester Zeit immer wieder Autoren zur Gewinnung löslicher Bakterienprodukte sich der Autolyse bedienen wollen in der Voraussetzung so ein unverändertes spezifisches Bakteriengift erhalten zu können.

Ehe ich mich nun zum zweiten Teile dieser Darlegungen wende, möchte ich noch die Auffassungen von *Metschnikoff* über die Entstehung der Immunkörper und der von *A. Gruber* über Zusammenhang oder sogar Identität derselben mit den Agglutininen einer kurzen Besprechung unterziehen.

Metschnikoff hat in früheren Arbeiten immer den Vorgang bei der Produktion der baktericiden Immunkörper des Serums so dargestellt, als ob hier gewissermassen ein künstlich über das gewöhnliche Mass gesteigerter Process, also beinahe etwas Pathologisches vorliege; denn nur so kann ich den Ausdruck Hypervaccination, der in seinen Arbeiten so häufig wiederkehrt, auffassen. *Metschnikoff* hat dabei ganz ausser Acht gelassen, dass bei der Cholera, bei Typhus und Pest eine einmalige Einverleibung kleiner und sogar kleinster Vaccindosen genügt, um unter Umständen eine ganz kolossale Erzeugung der spezifischen Amboceptoren im Serum anzuregen, unter Umständen also, wo doch sicher von Hypervaccination unmöglich die Rede sein kann.

Gruber andererseits suchte die Bedeutung der von mir entdeckten Bakteriolysine dadurch zu schwächen, das er sie mit den Agglutininen identificierte und die Agglutination als Vorbedingung für die nachfolgende Bakterienauflösung bezeichnete. Dass diese Auffassung *Grubers* irrig ist, wurde zuerst von *Kolle* und mir bewiesen, indem wir zeigen konnten, dass es möglich ist von gegen Cholera nach *Hafkin* activ immunisierten Menschen Sera zu gewinnen, welche eine starke

Bakteriolyse, aber keine oder nur minimale Agglutination hervorriefen. Ferner konnte ich aus Verdünnungen aktiver Sera durch Cholerabakterien schon 1896 die agglutinierenden Substanzen herausfällen, während die so von Agglutininen befreiten Serumproben immer noch bakteriolytisch wirkten.

Dass Agglutinationswert und bakteriolytischer Wert der Sera bei den verschiedensten Infektionskrankheiten keinerlei Parallelismus erkennen lassen, wurde dann von zahlreichen Forschern bestätigt. Es gelang ferner, den Beweis zu liefern, dass die Agglutinine physikalischen und chemischen Agentien gegenüber sich vielfach anders verhielten wie die Bakteriolysine und schliesslich ist es geglückt nach den Untersuchungen von *Brieger* und *Mayer* aus Typhusbacterien Stoffe abzuspalten, welche eine höchst intensive Erzeugung von Agglutinin im Blute der damit immunisierten Tiere hervorriefen, ohne die Produktion bakteriolytische Amboceptoren anzuregen.

Endlich habe ich selbst schon 1896 zeigen können, dass die Vorstellung *Grubers*, das Agglutinin mache die Bakteriensubstanz klebrig, indem es deren Hüllen zun Aufquellen bringe, durch die direkte mikroskopische Untersuchung sich als irrig erweisen lässt, womit der *Gruber*schen Hypothese von vornherein das Fundament entzogen ist. Ich freue mich, konstatieren zu können, dass zur Zeit gerade die hervorragendsten Führer auf dem Gebiet der Immunitätslehre *Metschnikoff*, *Bordet*, *Ehrlich* und *Morgenroth*, *Wassermann*, *Brieger* sich für meine Auffassung der Divergenz der bakteriolytischen und agglutinierenden Funktionen der Immunsera entschieden haben.

Das Complement.

Der zweite wesenliche Faktor bei der Cytolyse ist nach *Bordet* und *Ehrlich* das Complement, welches durch Vermittelung der complementophilen Gruppe des Immunkörpers sich mit der Zelle (Bakterium, Organzelle) verbindet und dadurch den Zelltod und bei Bakterien auch deren Auflösung bedingt.

Was die chemische Konstitution dieser Complemente anbetrifft, so kann man nur ganz im allgemeinen sagen, dass sie in der Regel in ihrem molecularem Aufbau labiler sind als die Amboceptoren. Sie werden meist schon durch Erwärmung auf 52-55° unwirksam, ebenso geht ihre Wirkung spontan verloren in Serumproben, die längere Zeit auch unter allen Kautelen aufbewahrt werden. Wir müssen zur

Zeit auf Grund der *Ehrlich*schen Forschung den Complementen eine zusammengesetzte Struktur zuschreiben und bei ihnen eine haptophore Gruppe passend in die complementophile des Amboceptors und eine zymotoxische Gruppe, die als Träger der fermentativen Wirkung aufzufassen ist, unterscheiden. Die Complemente sind demnach ganz ähnlich gebaut wie die Bakterientoxine. Der labile Charakter des Complementes kommt ausschliesslich der zymotoxischen Gruppe zu, geht dieselbe verloren, so bleibt die haptophore Gruppe zurück, der *Ehrlich* den Namen des Complementoids beigelegt hat. Die Existenz dieser letzteren Körper lässt sich dadurch beweisen, dass bei der Immunisierung mit komplementoidhaltigem Serum in genau der gleichen Weise Anticomplemente entstehen wie bei der Verwendung intakter Serumcomplemente.

Es besteht zur Zeit noch keine Uebereinstimmung darüber, op man in jedem Serum ein einheitliches Complement oder aber eine Vielheit derselben anzunehmen hat.

Die Hauptvertreter der ersten Ansicht sind *Gruber*, *Buchner*, *Bordet*. Der zweite Standpunkt wird von *Ehrlich* und seiner Schule eingehalten.

Für *Ehrlichs* Auffassung spricht die Tatsache, dass es gelingt, durch chemische und physikalische Einflüsse (durch Erwärmen, Behandeln der Sera mit Säuren und Alkalien, Pepsinverdauung, Filtration durch keimdichte Filter, ferner in höchst eleganter Weise durch Partialanticomplemente) die Gesamtcomplementfunktion der Sera in eine ganze Anzahl von Teilfunktionen, die von einander unabhängig sind, zu zerlegen.

Damit dürfte die *Ehrlich*sche Vorstellung bewiesen sein, zumal es *Ehrlich* gelungen ist, den bekannten *Bordet*schen Versuch durch nähere experimentelle Prüfung in einem der Multiplizität der Complemente günstigen Sinne aufzuklären.

Nach *Bordet* gelingt es nämlich, durch Blutkörperchen und auch durch Bakterien, welche mit Amboceptoren beladen sind, completirende Sera i. R. ihres sämtlichen Complementgehaltes zu berauben, was von *Bordet* in dem Sinne gedeutet wurde, dass in jedem Serum nur ein einziges auf die verschiedenartigsten Zellelemente zerstörend wirkendes Complement vorhanden sei. Dieser Schluss erscheint aber nicht mehr bindend, nachdem es *Ehrlich* durch Verwendung normaler Amboceptoren, wobei die Verhältnisse viel einfacher liegen als bei den immunisatorisch erzeugten, gelungen ist, mit Hilfe seiner bekannten Absorptionsmethode bei sehr kurzer Dauer der Absorption auch unter den *Bordet*schen Versuchs Bedingungen eine Tren-

nung verschiedener Complemente z. B. im normalen Ziegenserum, zu demonstrieren.

Das *Bordet*sche Phänomen wird auf Grund dieser Versuchsresultate von *Ehrlich* so gedeutet, dass die Immunkörper nicht nur eine, sondern sehr zahlreiche complementophile Gruppen besitzen können und dadurch befähigt sind, unter Umständen die gesamte Schar von Complementen des Serums zu verankern. Wir haben es demnach in solchen Fällen nich mit *Ambo*-sondern mit Polyceptoren zu tun. Nur eines dieser zahlreichen Partialcomplemente ist imstande, mit Hilfe des Amboceptors den Zelltod resp. die Bakteriolyse herbeizuführen, und hat deshalb von *Ehrlich* den Namen des dominanten Complements erhalten. Merkwürdiger Weise besitzt keineswegs immer das dominante Complement die stärkste Affinität zu dem Polyceptor; doch muss ich es mir versagen, auf diese höchst interessanten Tatsachen näher einzugehen.

Hervorzuheben ist, dass *Wassermann* und *Wechsberg* zum wenigsten eine Verschiedenheit des bakteriolytischen und haemolytischen Complementes nachweisen konnten, und dass auch *Metschnikoff* sich dieser Auffassung angeschlossen hat, wenn er die Complemente nach ihrer supponierten Herkunft in die cytotoxisch wirkenden Makro- und die bakteriolytisch wirkenden Mikrocytasen unterscheidet.

In welchem Verhältnis stehen nun Amboceptor, Zelle und Complement zu einander? Ich hatte seiner Zeit Immunkörper als inaktive Fermente bezeichnet, welche erst durch ein aktives Hinzutun des Organismus, wobei ich eine fermentative Wirkung annahm, in eine aktive die Bakteriolyse herbeiführende Modifikation umgewandelt würde. Ich finde, dass diese Auffassung der jetzt allgemein acceptierten *Bordet-Ehrlich*schen Theorie ausserordentlich nahe steht, und dass neueste Ergebnisse ihr zur Stütze gereichen.

Wie ich im ersten Teil dieses Vortrags dargelegt habe, haben meine Studien über Bacteriolyse zu dem unerwarteten Resultat geführt, dass bei der Bakterienauflösung die Amboceptoren nicht in nachweisbarer Menge verbraucht werden, sondern immer wieder in actionsfähigem Zustande restituiert werden, sich also ganz analog verhalten, wie gewisse echte Fermente (Labferment, Pepsin, Trypsin). Unter diesen Umständen dürfte an der Fermentnatur der Amboceptoren, die *Proskauer* und ich s. Z. mit aller Entschiedenheit auf Grund des chemischen Verhaltens behauptet haben, nicht mehr gezweifelt werden können. Als eine weitere Bestätigung meiner Auffassung des Verhältnisses von Amboceptor und Complement möchte ich die wichtigen Forschungen

von *Pawloff* über die Enterokynase und deren Rolle bei der Wirkung der pancreatischen Fermente bezeichnen.

Wie dem aber auch sei, ob wir den hier vorgetragenen theoretischen Vorstellungen beipflichten oder nicht, die von *Ehrlich* zuerst erhobenen Tatsachen bleiben bestehen, wonach die Verankerung des Amboceptors an die Zelle die Vorbedingung darstellt, die erfüllt sein muss, damit das Complement seine Wirkung entfalten kann. Nach *Ehrlich* geht die Bindung von Zell und Amboceptor i. R. schon bei niederen Temperaturen vor sich, während die Besetzung der complementophilen Gruppe des Amboceptors mit dem Complement meist eine höhere Temperatur um 37° herum erfordert. *Ehrlich* vermochte des weiteren zu zeigen, dass die Bindung von Complement am Amboceptor unter Umständen auch möglich ist, ohne dass dessen haptophore Gruppe vorher an Zellreceptoren verankert ist. Darauf beruht eine Tatsache, welche in ausschlaggebender Weise *Bordet-Gruber*, die beide dem Amboceptor nur die Rolle eines Sensibilisators resp. Fixators zuweisen wollen, entscheidet, nämlich das von *Neisser* und *Wechsberg* entdeckte Phänomen der Complementablenkung. Da es sich hierbei nicht um einen leeren Wortstreit handelt, sondern um grundlegende Unterscheidungen, welche für die Bedeutung der spezifischen Komponente der cytolytischen Prozesse wichtig sind, so müssen wir auf diese Verhältnisse etwas näher eingehen. Die beiden eben genannten Autoren fanden nämlich, dass die Bakteriolyse in vitro unter Umständen ausbleibt, wenn ein Ueberschuss von Amboceptor vorhanden ist. Sie erklärten sich das so, dass diese überschüssigen Immunkörper das vorhandene Complement an sich ziehen und deshalb von den mit Amboceptoren beladenen Bakterien fern halten. An der Richtigkeit dieser Beobachtung ist nicht zu zweifeln und auch die *Neisser-Wechsberg*sche Erklärung des Phänomens ist von *Lipstein* siegreich gegen alle Einwürfe verteidigt worden. Aber es muss doch hervorgehoben werden, dass wie auch *Neisser* und *Wechsberg* selbst zugeben, es sich hier keineswegs um ein allgemein giltiges Gesetz handelt, da diese Complementablenkung nicht bei allen bakteriolytischen Prozessen vorkommt, bei der Haemolyse sogar bisher gänzlich vermisst wird. Ferner ist bisher auch noch nicht eine einzige Tatsache festgestellt worden, wonach die Complementablenkung im Tierkörper vorkommt. Denn die von *Neisser* und *Wechsberg* hierfür beigebrachten Beispiele (*R. Pfeiffer*, *Löffler* und *Abel*) lassen andere naheliegende Erklärungsmöglichkeiten zu. Nach meinen Erfahrungen tritt weder bei activ noch bei passiv gegen Cholera immunisierten Tieren trotz des grössten Ueberschusses von Immunkörpern etwas zutage, was als

eine im Sinne *Neisser* und *Wechsberg* bedingte Hinderung der Complementwirkung aufzufassen wäre. Es würde dies ja auch eine im schlimmsten Sinne des Wortes dysteleologische Einrichtung darstellen.

Gegen *Bordet* Sensibilisationstheorie spricht ferner die von *Ehrlich* und seinen Schülern gemachte Feststellung, dass es gelingt, Kombinationen der haemolytisch wirkenden Faktoren zu finden, bei denen der Immunkörper erst nach seiner Vereinigung mit dem Complement an die Blutzellen heranzutreten vermag, was in der Tat unter den Gesichtspunkt der *Bordet*schen Hypothese völlig unerklärlich erscheinen muss.

Sehr wichtig für die Theorie der Immunität ist die zuerst von mir konstatierte Tatsache zu betrachten, wonach der im Reagenzglase zu beobachtende baktericide Effekt der frischen Sera immunisierter Tiere sich seiner Intensität nach nur wenig unterscheidet von der Mischung der normalen Sera derselben Tierspecies. Wie die quantitativen Untersuchungen von *Bordet* und *Dungen* ergeben haben, beruht dies darauf, dass bei der Immunisierung der Complementgehalt des Serums unverändert bleibt. Es ist bisher noch durch keinen Kunstgriff, z. B. durch Behandlung von Tieren mit Antikomplementen nach *Wassermann*, geglückt, die Complemente im Serum anzureichern. Ob eine lokale Anhäufung von Complementen möglich ist, erscheint zweifelhaft. Jedenfalls liegt kein Grund vor, das von mir und meinem Schüler *Isaeff* studierte Phänomen der Resistenz auf einen grösseren Complementreichtum des Peritoneums bei dem nicht in spezifischer Weize vorbehandelten Meerschweinchen zurückzuführen. Ist doch durch unzähliges Versuchen bewiesen, dass im Peritoneum jedes normalen Meerschweinchens genug Complement enthalten ist, um eine oder sogar zwei volle Oesen von virulenten Cholerabakterien rapide aufzulösen, wofern nur die erforderliche Menge vom Amboceptor zur Verfügung steht. Nun bewirken die Resistenz erzeugenden Injektionen alle eine starke Entzündung des Peritoneums, durch welche die Cirkulationsverhältnisse in dem Sinne beeinflusst werden, dass ein vermehrter Zustrom von Körpersäften zur Bauchhöhle statt hat. Dadurch werden aber auch die in diesen Körpersäften enthaltenen bakteriolytischen Amboceptoren der verschiedensten Art in vermehrter Menge der Bauchhöhle zugeführt, wodurch die Intensität der schon im normalen Peritoneum ablaufenden baktericiden Prozesse in einer Weise gesteigert wird, wie sie eben als Resistenz in Erscheinung tritt. Meiner Auffassung nach würden demnach beim Resistenzphänomen sowohl Complemente wie Amboceptoren in Aktion treten.

[illegible] Complementes anbetrifft, so ist an erster [illegible] zu erwähnen, welcher die Leuko- [illegible] der Complementwirkung annimmt. [illegible] Vorkommen freier Complemente in [illegible]. Sie sollen immer nur dann in [illegible], wenn Leukocyten im lebenden [illegible] Blute ausserhalb des Körpers geschä- [illegible] geben, ein Vorgang, der als Phagolyse [illegible] das *Pfeiffer*sche Phänomen, die extra- [illegible] in den Körpersäften, soll nach [illegible] entwickeln, wenn Phagolyse vorher [illegible] dieser Auffassung betrachtet *Metsch*- [illegible] ben des *Pfeiffer*schen Phänomens im [illegible] der Bauchhöhle, wenn durch vorherige [illegible] die Leukocyten vor der Phagolyse ge- [illegible] auch im cirkulierenden Blute das *Pfeiffer*- [illegible] und *Lewaditi* vermisst worden.

[illegible] *Metschnikoff*schen Angabe bin ich, wie [illegible] a. u. zu abweichenden Resultaten gelangt. [illegible] tritt, auch wenn jede Blutung sorgfältig [illegible] Granulabildung der Vibrionen deutlich hervor; [illegible] sehr verzögert. Desgleichen ist bei durch [illegible] parierten Tieren niemals von mir das *Pfeiffer*- [illegible] vermisst worden, auch wenn selbstverständlich [illegible] angegebenen Kautelen aufs genaueste berück- [illegible].

[illegible] ferner, das die Granula, welche aus den zu [illegible] Vibrionen sich bilden einer weiter fortschreitenden [illegible] extracellulär unterliegen, sondern will auch hier [illegible] Prozesse als ausschlaggebend betrachten. Auch diesen [illegible] Angaben muss ich widersprechen, da nichts ein- [illegible] in gut gefärbten successive aus dem Peritoneum [illegible] Proben sich von der totalen extracellulären Destruktion [illegible] zu überzeugen; nur müssen sehr intensive Tinctionen [illegible] werden, da die Granula in späteren Stadien der Bacterio- [illegible] sich nur ausserordentlich schwach färben. *Metschnikoff* beruft [illegible], um seine Hypothesie zu stützen, auf die von mir beschriebene Beobachtung, dass in einem aus dem Peritoneum entnommenem Hangetropfen die Bakteriolyse i. R. keine weitere Fortschritte macht. Die Thatsache ist richtig, aber seine Folgerung, dass die Bakteriolyse nur intra cellulär bis zu ihrem vollen Abschluss gelangen kann,

scheint mir zu weitgehend. Ich will daraus nur den Schlusse ziehen, dass es sich bei der Auflösung der Vibrionen in der Bauchhöhle nicht um einen stabilen Zustand handelt, *sondern um einen Prozess*, dessen Fortschreiten wohl auf eine Produktion immer neuer Complementmengen seitens des Organismus zu beziehen ist. Man müsste demnach annehmen, dass die Phagolyse nicht nur auf den Moment der Einspritzung der für die Leukocyten differenten Flüssigkeit beschränkt ist, sondern so lange fordauert, unter Umständen stundenlang, wie der Vorgang der Bakteriolyse sich hinzieht.

Nun hat mein Schüler *Radziewski* feststellen können, dass bei vielen Infektionen mit besonders virulenten Bakterien (Milzbrand, Streptokokken) die extracelluläre Zerstörung nicht sofort sich bemerkbar macht, sondern erst nach studenlangen Bestehen der Infektion in immer steigendem Masse in die Erscheinung tritt, war nur unter sehr gezwungenen Voraussetzungen dem *Metschnikoff*schen Standpunkte sich anschmiegt. Es muss ferner hervorgehoben werden, dass sogar das Phänomen der Phagolyse an sich noch nicht einmal einwandsfrei sicher gestellt erscheint, da histologische Untersuchungen seitens meines Schülers *A. Wolff* nichts ergeben haben, was als Beweis für die wirkliche Existenz einer Schädigung der Phagocyten im Sinne *Metschnikoffs* betrachtet werden kann. So steht denn die Hypothese *Metschnikoffs*, welche das *Pleiffer*'sche Phänomen zu einem artificiellen Produkt degradiren will, durchaus in der Luft.

Etwas anders liegt die Frage, ob überhaupt die Leukocyten Complemente enthalten und deshalb bei der Bakteriolyse beteiligt sind. Die Arbeiten von *Wassermann*, der durch Vorbehandlung mit gewaschenen Leucocyten Anticomplemente erhielt, die Untersuchungen von *Bail* über die Zerstörung der Milzbrandbazillen im Serum sprechen dafür, dass gewisse Complemente in der Tat den Leucocyten entstammen. In ähnlichem Sinne lassen sich auch die früheren Untersuchungen von *Bunner*, *Hahn*, *Schattenfroh* deuten, obwohl diese Arbeiten zum Teil unter sich im Widerspruch stehen und so der vollen Beweiskraft ermangeln. Andererseits sind die Versuche meines Schülers *Moxter* noch nicht widerlegt, welcher eine Mitbeteiligung der Leukocyten bei der Granulabildung der Choleravibrionen als höchst unwahrscheinlich erscheinen lassen. Da nun an der Vielheit der Complemente nach *Ehrlich* kaum mehr zu zweifeln ist, so würde es von vornherein wunderbar erscheinen, wenn dieselben alle ausschliesslich von Leucocyten abstammen sollten. Viel wahrscheinlicher ist jedenfalls die Annahme, dass sehr verschiedene Zellenarten des Organismus bei der Entstehung und Absstossung der Complemente in die Blutbahn beteiligt sind.

Zum Schluss dieses Abschnittes ist noch die Frage zu erörtern, ob eine Bakteriolyse oder Haemolyse durch Complementwirkung allein ohne gleichzeitige Anwesenheit von Amboceptoren möglich ist, was von *Buchner* und *Gruber* behauptet, von der *Ehrlich* schen Schule bestritten wird. Die von *Gruber* und *Buchner* als beweisend betrachteten Beispiele haben jedoch einer genaueren Nachprüfung seitens der *Ehrlich* schen Schule nicht stand gehalten. Immer ist es gelungen, wenn auch oft erst nach Ueberwindung grosser Schwierigkeiten zu zeigen, das die scheinbar einfache Alexinwirkung tatsächlich sich in eine kombinierte Aktion von Complement und Amboceptor auflösen lässt, und so ist zur Zeit die *Ehrlich* sche Anschauung als wohl fundiert zu bezeichnen.

Nur der Vollständigkeit halber erwähne ich die Hypothese von *A. Fischer* und *Baumgarten*, welche die Alexinwirkung überhaupt als ein besonderes Phänomen leugnen und alle Erscheinungen auf physikalische osmotische Wirkungen, Plasmolyse und Plasmoptyse zurückführen wollen. Es lässt sich aber auf diesem Wege in keiner Weise die Specifität der bacteriolytischen und haemolytischen Vorgänge erklären. Auch die Wirkung minimalster Serumquantitäten, wenn z. B. im Peritoneum von Meerschweinchen Choleraimmunserum in Verdünnung von 1 : 30000 noch Milliarden von Choleravibrionen zu rapider Auflösung bringt, welche ohne diesen Zusatz sich üppig vermehrt und das Tier getötet haben würden, spottet jedem Versuche, derartige Phaenomene auf rein physikalische, vorwiegend osmotische Prozesse zurückführen zu wollen. Auch versucht es diese Hypothese nicht einmal, Rechenschaft zu geben von der wunderbaren Komplexität der haemolytischen Erscheinungen, die durch *Ehrlich* und seine Schüler aufgedeckt worden sind.

Wir sind jetzt auf Grund der vorhergehenden Darlegungen in der Lage, uns ein Urteil über diejenigen Bedingungen zu bilden, welche erfüllt sein müssen, damit ein baktericides Immunserum für Praeventiv- und Heilzwecke geeignet ist. Es muss zunächt spezifische Immunkörper in möglichst hoher Konzentration enthalten und diese müssen zweitens in dem passiv zu immunisierenden Organismus zu den betreffenden Amboceptoren passende Complemente und zwar in genügender Menge vorfinden. Diese letztere Bedingung ist tatsächlich nicht stets erfüllt. So zeigte *Wechsberg*, dass von Kaninchen gewonnenes Vibrio-*Metschnikoff* Immunserum in Taubenkörper wirkungslos bleibt, weil es dort nicht kompletiert werden kann und ähnliche Verhältnisse ermittelte *Sobernheim* auch auf dem Gebiet der Milzbrandimmunität. Nicht jedes Immunserum wird also in jedem

VIII

Die Entstehung der Immunkörper wird gefördert durch Blutentziehung, durch einmalige dreiste Alkoholdosen, gehemmt durch chronischen Alkoholismus und durch gleichzeitige Vaccinirung mit einer zweiten Bakterienart, ein Umstand, der für die Erzeugung polyvalenter Sera zu berücksichtigen ist.

IX

Man kann die immunisirende Wirkung der Bakterien mehr weniger vollständig ausschalten durch Absättigung ihrer Affinitäten mit den reciproken Immunkörpern.

X

Die Bakterien verfügen über einen ausserordentlich entwickelten Receptorenapparat; für die Bakteriolyse genügt die Besetzung eines kleinen Bruchteiles dieser Receptoren mit den zugehörigen Amboceptoren und Complementen.

XI

Virulente Bakterien besitzen eine gesteigerte Affinität für die reciproken Immunkörper. Der Verslust der Virulenz geht parallel mit Verringerung des betreffenden Bindungsvermögens. Erröffnet sich so die Möglichkeit einer Erklärung für das bisher so rätselhafte Phänomen der Virulenz.

Es erklärt sich so auch die Thatsache, dass virulentere Bakterienstämme eine erheblich stärkere immunisierende Wirkung bezitzen als avirulente Stämme.

Bei diesen Untersuchungen muss die Methode der minimalen Vaccindosen in Anwendung gezogen werden.

XII

Die bakteriolytischen Immunkörper dürfen nicht mit den Agglutininen identificirt werden; die Agglutination ist zum Zustandekommen der lytischen Phaenomene keineswegs erforderlich.

XIII

Das *Pfeiffer*'sche Phänomen ist kein Kunstproduct, sondern bei der Bacterio- und Cyto-lyse von ausschlaggebender Bedeutung.

XIV

Die von *Ehrlich* angenommene Vielheit der Complemente ist als erwiesen zu betrachten.

XV

Gewisse Complemente entstammen wahrscheinlich den Leukocyten (Mikro und Makrophagen *Metschnikoff)*; jedoch ist dies keineswegs für *alle* bakterio- und cytolytischen Processe nachgewiesen, sondern es ist anzunehmen, dass sehr verschiedene Zellcomplexe des Organismus als Matrix der Complemente fungiren können.

XII

Die cyto- und bakteriolytische Wirkung normaler Körpersäfte ist nicht auf ein einheitlicher Alexin, sondern auf ein Zuammenwirken von Amboceptor und Complement zu beziehen.

XIII

Das als « Resistenz » bekannte Phänomen beruht wesentlich auf einen stärkeren durch die Entzündung bedingten Zustrom von amboceptorhaltigen Körperflüssigkeiten nach dem Ort der Infection (im speciellen Fall nach dem Peritoneum).

Conclusions.

J'ai l'honneur de soumettre à la discussion les propositions suivantes :

I

Les substances immunisantes bactéricides prennent naissance dans la moelle osseuse, la rate et les glandes lymphatiques, en somme, dans

tous les organes hématopoiétiques; il n'est pas démontré que les leucocytes jouent un rôle dans leur production, ainsi que le croit Metschnikoff.

II

Les substances immunisantes bactéricides des diverses espèces animales sont spécifiquement différentes entre elles.

III

Un traitement préalable par des substances hétéro-immunisantes bactéricides produit des antiambocepteurs qui paralysent d'une façon spécifique l'effet bactéricide des seuls ambocepteurs, sous l'influence desquels ils se sont formés dans l'organisme animal.

IV

Les substances bactéricides immunisantes ne sont ni des substances bactériennes modifiées, ni des combinaisons de produits bactériens avec des albuminoïdes de l'organisme, mais des complexes moléculaires faisant partie de l'organisme et servant aux échanges vitaux. Leur apparition dans le sang lors de l'immunisation doit être considérée comme une sécrétion spécifique causée par une excitation spécifique.

V

Ce qui démontre cette assertion, c'est la présence dans le sang des animaux normaux d'ambocepteurs bactériolytiques et cytotoxiques à action spécifique.

VI

Les substances immunisantes se comportent, au point de vue physique et au point de vue chimique, comme des ferments; elles ne font pas partie ni des globulines ni des albumines du sang; elles sont entraînées mécaniquement dans la précipitation de celles-ci.

VII

Leur nature de ferment est démontrée par la bactériolyse; les substances immunisantes incorporées à la cellule bactérienne se retrouvent libres et actives lors de la dissolution du protoplasme bactérien, à la façon des ferments vrais, tels que l'enzyme du lab, les ferments peptiques, tryptiques, etc. Il est possible qu'une partie des ambocepteurs soit détruite lors de la bactériolyse; ce fait n'est pas démontré, car il faut tenir compte des erreurs inhérentes aux expériences; si cette destruction existe, elle est en tout cas de beaucoup inférieure à un P. E.

VIII

La production des substances immunisantes est favorisée par la saignée et par l'administration d'une très forte dose d'alcool; elle est entravée par l'alcoolisme chronique et par la vaccination simultanée portant sur une autre espèce bactérienne, circonstance dont il faut tenir compte dans la préparation des serums polyvalents.

IX

On peut annuler plus ou moins complètement l'action immunisante des bactéries en saturant leurs affinités au moyen de substances immunisantes réciproques.

X

Les récepteurs des bactéries sont extraordinairement développés; la saturation d'un petit nombre de ces récepteurs au moyen d'ambocepteurs et de compléments appropriés suffit pour produire la bactériolyse.

XI

Les bactéries virulentes possèdent une affinité plus grande que les bactéries moins virulentes pour les substances immunisantes réciproques. La perte de la virulence se produit parallèlement à la diminution de cette affinité. Ce fait permet une explication du phénomène jusqu'ici si énigmatique de la virulence. Il explique aussi que des races bacté-

[illegible] virulentes possèdent un pouvoir immunisant de beaucoup [illegible] celui des races non virulentes.

[illegible] recherches relatives à ces questions, il faut employer la [illegible] des doses minimales de vaccin.

XII

[illegible] doit pas identifier les substances immunisantes bactériolyt[illegible] les agglutinines ; l'agglutination doit être réalisée pour [illegible] bactériolyse puisse se produire.

XIII

[illegible] phénomène de Pfeiffer n'est pas artificiel ; il a, au contraire, une [illegible] décisive dans la bactériolyse et la cytolyse.

XIV

[illegible] pluralité des compléments, admise par Ehrlich, doit être consi[illegible] comme démontrée.

XV

[illegible] compléments ont probablement les leucocytes (microphages [illegible] de Metschnikoff) pour origine, mais cette origine n'est [illegible] démontrée pour *tous* les processus de bactériolyse et de [illegible] il faut admettre, au contraire, que des groupes cellulaires [illegible] de l'organisme peuvent produire des compléments.

XVI

[illegible] cytolytique et bactériolytique des liquides de l'organisme [illegible] pas due à une seule alexine, mais à une action combinée [illegible] et du complément.

XVII

[illegible] désigné sous le nom de « résistance » repose surtout [illegible] considérable de liquides de l'organisme riches en ambo[illegible] le lieu de l'infection (dans le cas particulier, le péritoine) ; [illegible] causé par l'inflammation.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Première question. — *Mode d'action et origine des substances actives des sérums préventifs et des sérums antitoxiques.*

Rapport présenté par M. le D[r] WASSERMANN,
Professeur à l'Université de Berlin,
Chef de service à l'Institut royal des maladies infectieuses.

Wenn ich zu dem mir von dem Comité des Internationalen Kongresses gestellten Thema das Wort ergreife, so tue ich dies mit schwerem Herzen. Denn wir haben es hier mit einem Gebiete zu tun, das zu den jüngsten, aber auch meist bearbeiteten der biologischen Forschung gehört und das noch in keiner Weise abgeschlossen ist. Die Meinungen über das mir von Ihnen gestellte Thema gehen so weit aus einander, die wissenschaftlichen Controversen sind noch so an der Tagesordnung, dass man wohl sagen kann, eben so viele Autoren, wie es auf diesem Gebiete giebt, eben so viele wissenschaftliche Ansichten giebt es. Aus diesem Grunde wird auch mein Referat unvermeidlich den Stempel des Persönlichen tragen, da ich naturgemäss zum grossen Teil mich auf die von mir und meinen Schülern ausgeführten Experimente zu stützen gedenke, und andererseits werde ich Ihnen unmöglich etwas Abgerundetes und Abgeschlossenes bieten können. Immerhin werde ich versuchen, Ihnen eine möglichst vollständige Beantwortung der mir gestellten Fragen zu geben.

Einleitend möchte ich gleich bemerken, dass ich unter den aktiven Substanzen im Immunserum, also den in den Rahmen des heutigen Referates fallenden, nur diejenigen einbegreife, welche mit dem specifischen Schutz des lebenden Organismus gegenüber Infektionsstoffen

oder körperfremden Zellen in einem unmittelbaren kausalen Zusammenhang stehen. Damit fallen nach meiner Ansicht die Agglutinine und die Präcipitine aus dem Rahmen meines Referates, wenngleich sie sich im Bau und der Constitution nach den Forschungen von Joos, Bail, Eisenberg und Volk, Kraus und mir selbst nicht von den übrigen uns bekannten specifischen Substanzen des Immunserum unterscheiden. Indessen haben sie — und somit ist gleich eingangs ein Punkt, bei dem ich sicher nicht Ihre allgemeine Zustimmung finden werde — nach meinen Untersuchungen nichts mit dem aktiven Schutz des Organismus gegen Infektionsstoffe zu tun.

Denn ich konnte nachweisen, dass, wenn man aus einer Lösung von Bakterienprodukten, deren Injection normalerweise bei Tieren agglutinierende und baktericide Substanzen im Serum auftreten lässt, durch vorherigen Zusatz von agglutinierendem Serum die agglutinable Substanz ausfällt, dementsprechend proportional das Serum geringere agglutinierende, aber vollkommen erhaltene baktericide Wirkung zeigt. Damit ist meiner Ansicht nach bewiesen, dass die Bakterienagglutinine ganz unabhängig neben den eigentlichen bei der Abtötung von Bakterien im Immunserum wirkenden specifischen Stoffen bestehen. Auch dafür, dass die Agglutination in irgend einer Weise eine Schädigung der Mikroorganismen in schutzverleihendem Sinne bedeute, liegen keine Beweise vor.

Wenn ich mich nun zu den eigentlich aktiven Substanzen im Immunserum wende, so sind dies also diejenigen, welche specifisch schutzverleihend gegenüber Giften und lebenden Bakterien wirken. Sie wissen alle, dass wir entsprechend diesen beiden Klassen von Körpern die zwei grossen Gruppen der Sera, die *antitoxischen* und die *baktericiden* Sera unterscheiden, eine Unterscheidung, die von Metschnikoff bei seinen Studien über das Hogcholera- und von Pfeiffer und mir bei unseren Studien über das Choleraserum zuerst eingeführt wurde. Ob nun allerdings mit den antitoxischen und baktericiden Seris, d. h. mit dem Gehalt eines Serums an Antitoxin und Amboceptoren die Reihe der Substanzen erschöpft ist, welche bei der Immunisierung im Serum auftreten und Schutz verleihen können, darüber möchte ich mich sehr reserviert aussprechen. Jedenfalls giebt es eine Reihe von Seris, die sich nicht vollständig dem Schema der baktericiden Sera anschliessen, wie wir sie als typichste Vertreter in dem Cholera- und Typhusserum kennen. Ueber die baktericiden Sera hat bereits Pfeiffer ausführlich gesprochen, und ich bin mit ihm deshalb übereingekommen um Ihre Zeit nicht mit dem gleichen Gegenstande in Anspruch zu nehmen, hier vornehmlich die Antitoxine zu behandeln und auf die baktericiden Sera nur insoweit

zurückzukommen, als es nötig ist, um meinen besonderen Standpunkt betreffs gewisser Fragen bei denselben klarzulegen.

* * *

Um mit dem ersten Punkte des Thema's, der *Entstehungsart der aktiven Substanzen im Immunserum zu beginnen*, so will ich zunächst die Bedingungen erörtern, unter denen sich einerseits Antitoxine, andererseits baktericide Substanzen, d. h. Amboceptoren bei der Immunisierung in einem Serum bilden. Früher hat man in dieser Hinsicht angenommen, dass die Bildung entweder des einen oder des anderen Stoffes im Serum eine biologische Eigentümlichkeit des betreffenden Mikroorganismus sei, d. h., dass gewisse Mikroorganismen, z. B. Diphtherie, stets nur Antitoxine, andere wie Typhus und Cholera stets nur baktericide Substanzen bilden. Indessen haben bereits Roux, Metschnikoff, Salimbeni bei ihren Versuchen mit Cholera sowie ich selbst bei meinen Versuchen über Pyocyaneus zeigen können, dass das Auftreten dieser beiden Klassen von Substanzen, also der Antitoxine oder der Amboceptoren, d. h. baktericiden Substanzen nicht so sehr abhängig ist von dem Mikroorganismus als solchem wie vielmehr von der Art der Bakterienstoffe, mit denen wir ein Tier vorbehandeln. Wir können im allgemeinen sagen, dass die Entstehung der bei der Baktericidie in Frage kommenden Substanzen im Serum an die Einverleibung der einen integrierenden Bestandteil des *Bakterienleibes* bildenden Körper, gebunden ist, während wir das Auftreten von echten Antitoxinen nur beobachten, wenn *Sekretionsprodukte* von lebenden Zellen zur Immunisierung verwendet werden. Ich habe noch in jüngster Zeit bei der Diphtherie ein neues Beispiel für diesen Satz erbringen können, indem auch hier die Vorbehandlung der Tiere mit Leibern der Diphtheriebacillen, ein qualitativ anderes Serum ergiebt, als die Einverleibung des Secretionsproductes der lebenden Diphtheriebacillen, des Diphtherietoxins. Demnach dürfen wir nicht sagen und es als endgiltig festlegen, dass wir bei Diphtherie oder Tetanus stets nur ein antitoxisches und umgekehrt bei Cholera und Typhus stets nur ein baktericides Serum erzielen werden, dass dies also eine biologische Eigentümlichkeit dieser Bakterien sei, sondern derjenige, der imstande sein wird, in künstlichen Kulturen genügende Mengen eines specifischen secernierten Cholera- oder Typhustoxins zu erhalten, der wird ohne Zweifel dementsprechend sehr bald auch ein antitoxisches Typhus- oder Choleraserum erzielen.

Wenn ich nunmehr zur Erörterung der Frage nach der *Entstehung der Antitoxine im Organismus* übergehe, so ist um darüber ins Klare zu kommen, auch hier wieder das Beste, dass wir uns zunächst die

näheren Eigenschaften der Ausgangskörper ansehen, gegen die wir Antitoxine erzielen können, also der echten Toxine, und der ihnen analog sich verhaltenden Substanzen. Es ist gewiss eine der auffallendsten naturwissenschaftlichen Erscheinungen, dass es unter den vielen biologisch wirksamen Substanzen, die existieren, nur relativ wenige giebt, gegen die wir specifische Gegenstoffe, im Serum auftreten sehen. Wenn wir nun die Substanzen, gegenüber welchen dies möglich ist, genau biologisch untersuchen, so finden wir bei allen, wenigstens soweit sie aus technischen Gründen dieser Untersuchung zugänglich sind, eine durchgehende, gemeinsame Eigenschaft. Das ist, sie sind imstande mit gewissen Zellen oder Substanzen eine feste *chemische Bindung* einzugehen. Am klarsten liegen diese Verhältnisse beim Tetanusgift, wo sie von mir und meinem Schüler Takaki eingehend studiert wurden. Diese Versuche haben bekanntlich ergeben dass zwischen Tetanustoxin und bestimmten Organen sich *in vitro* specifisch bindende Eigenschaften nachweisen lassen. Die Organe, welche diese bindende Affinität zum Tetanustoxin bei der Vermischung im Reagensglase zeigen, sind bei verschiedenen Tieren verschiedene. Bei Menschen, Pferden, Meerschweinchen, z. B. bindet nur das Centralnervensystem, bei Kaninchen, ausserdem noch andere Organe, so die Leber und Milz das Tetanusgift *in vitro!* Ich habe seiner Zeit diesen Bindungsvorgang als einen specifischen erklärt, der imstande sei, uns über wichtigste Fragen betreffs der Entstehung des Tetanus-Antitoxins Aufschlüsse zu geben. Demgegenüber wurden indessen von anderen Autoren Versuche angeführt, welche beweisen sollten, dass es sich bei der Neutralisierung des Tetanustoxins infolge Vermischung mit gewissen Organbreien nicht um eine specifische Bindung an diese Organbestandteile handle, und demgemäss diese Versuche keinen Rückschluss auf intravitale Verhältnisse zuliessen. So zeigte Stoudensky, dass auch Carmin bei der Mischung mit Tetanustoxin dieses an sich zu binden vermöge, und dass es sich daher bei dem Phänomen der Neutralisierung des Tetanustoxins durch gewisse Organemulsionen mehr um eine Art Flächenadsorption als um echte specifische Bindung handle. Auch mein College und Coreferent Bordet hält, wie ich aus seinem vortrefflichen Referate ersehe, die Beweiskraft des angeführten Experimentes für das intravitale Bestehen specifisch bindender Beziehungen zwischen Tetanusgift und gewissen Zellen infolge der Stoudensky'schen Versuche für erschüttert, wie überhaupt fast von jedem Autor der über die Entstehung der Antitoxine schreibt, dieses Experiment je nach seinem Standpunkte ausgelegt wird. Ich möchte deshalb, da ich bisher noch nicht Gelegenheit genommen habe, mich zu den verschiedenen Einwürfen gegen diesen Versuch und die Deutung,

die ich ihm gegeben habe, zu äussern, dies hier tun, zumal mit diesem Versuche auch gewisse Einwürfe eng zusammenhängen, die Gruber und Bordet gegenüber der von Ehrlich vertretenen Anschauung über die Bildung der specifischen Antistoffe erhoben, wie wir später sehen werden.

Ich stehe demgegenüber nach wie vor auf dem Standpunkte, dass es sich bei dem in Frage stehenden Phänomen um eine echte specifische bindende Affinität zwischen dem Tetanustoxin und gewissen Zellen, ich sage ausdrücklich Zellen handelt, und dass die Versuche *in vitro* dabei eine vollständige Uebereinstimmung mit den *intravital* beobachteten Tatsachen ergeben. Ich stütze mich bei dieser Behauptung auf folgende Experimente : Die Centralnervensystemsubstanz von tetanusempfindlichen Tieren bindet nur Tetanusgift, aber kein Diphtheriegift, Carmin absorbiert beides, von der Centralnervensystemsubstanz bindet, wie Dönitz zeigen konnte, nur *die zellenhaltige graue, nicht aber die weisse Substanz*, das Tetanustoxin. Es kann sich demnach bei dem Phänomen unmöglich, wie bei der gleichmässigen Carminwirkung, um eine einfache mechanische Absorption, sondern es muss sich dabei um das Spiel spezifischer cellulärer Affinitäten handeln. Es stimmen aber weiterhin diese Bindungsversuche *in vitro* auch vollkommen mit den intravitalen experimentellen Beobachtungen überein, wie aus den folgenden Tatsachen sich mit aller Klarheit ergiebt. So bindet seitens des Menschen und des Meerschweinchens, wie schon erwähnt, nur das Centralnervensystem und zwar nur die zellreiche graue, nicht die weisse Substanz, wie aus den angeführten neueren Untersuchungen von Dönitz hervorgeht, das Tetanusgift, kein anderes Organ, und in der Tat sehen wir *intra vitam* bei diesen Tieren Symptome nur seitens des Centralnervensystems auftreten; beim Kaninchen dagegen binden ausser dem Centralnervensystem noch andere Organe, wie ich nachweisen konnte, und in der Tat sehen wir bei diesem Tiere neben den spastischen Erscheinungen seitens des Centralnervensystems noch pathologische Veränderungen seitens anderer Organe auftreten. Es stimmen weiterhin mit diesen *in vitro* vorgenommenen Bindungsversuchen zwischen Gift und Organ die am lebenden Tiere ausgeführten Untersuchungen von Roux und Borrel überein. Bei den Bindungen im Reagensglas zeigt sich, dass das Gehirn eine stärkere Affinität zum Tetanusgift hat als das Rückenmark, und damit stimmt die Untersuchung dieser Autoren, dass bei der direkten Einspritzung ins Gehirn cerebraler Tetanus entsteht und das Tetanustoxin nicht zum Rückenmark gelangt. Die Untersuchungen *in vitro* haben gezeigt, wie wir sahen, dass bei gewissen Tieren, z. B. beim Kaninchen, die bindenden Gruppen, die Receptoren Ehrlich's, abgesehen vom Centralner-

vensystem, noch im übrigen Körper zerstreut sind, und damit stimmen die intravital gewonnenen Ergebnisse von Roux und Borrel überein, dass beim Kaninchen zur Auslösung des Tetanus bei subcutan gegebenen Dosen ungleich grössere Mengen nötig sind, wie bei direkter Einfuhr in das Gehirn, was beim Meerschweinchen nicht der Fall ist. Einfach deshalb, weil im ersten Fall ein Teil des Giftes von den ausserhalb des Centralnervensystems zerstreuten Receptoren abgefangen wird, was bei der direkten Einfuhr in das Gehirn nicht möglich ist. Ich stelle demnach die Bindungsversuche *in vitro* zwischen Tetanustoxin und Organemulsionen hier an die erste Stelle, weil sie ihren klaren Ergebnissen nach den besten Beweis liefern für die *intravitale Existenz einer specifischen Bindungs-Affinität zwischen Gift und gewissen Zellen.* Man hat nun das Vorhandensein derartiger specifischer Bindungsbeziehungen nach dem Muster, wie ich es hier für Tetanusgift und empfindliche Zelle ausgeführt habe, noch für eine grosse Reihe anderer Substanzen, gegen die wir spezifische Antitoxine zu erzeugen vermögen, dartun können. Bei allen diesen besteht das Gesetz der specifischen Bindung zwischen Ausgangskörper und bestimmten anderen Zellen oder Zellderivaten. Ich nenne in dieser Hinsicht die Beziehungen zwischen Ricin und roten Blutkörperchen (Ehrlich), von Tetanolysin und Staphylolysin zu Erythrocyten (Ehrlich, Madsen, Neisser und Wechsberg), die specifisch bindenden Beziehungen zwischen Amboceptoren und Blutkörperchen nach den Untersuchungen von Ehrlich und Morgenroth, der Agglutinine, u. s. w. Kurz, als experimentell bestgestützte besondere Eigenschaft der Klasse von Körpern, gegen die wir specifische Antistoffe erzeugen können, betrachte ich das Vorhandensein der specifisch bindenden Beziehungen zu gewissen Substanzen des lebenden Organismus.

Wir müssen daher wohl annehmen, dass diese so in die Augen springende besondere Eigenschaft, welche diese Klasse von Körpern von anderen scharf unterscheidet, auch in einem gewissen causalen Zusammenhang steht zu der zweiten Eigenschaft, durch welche sie sich von diesen anderen Substanzen unterscheiden, nämlich zu der Eigenschaft, dass sich beim Immunisieren gegen sie specifische Gegengruppen im Serum erzeugen lassen.

Sie wissen alle, meine Herren, dass diese Eigenschaft für Ehrlich der Ausgangspunkt gewesen ist zur Aufstellung seiner Theorie über das Zustandekommen der Antistoffe. Ich kann ja die Seitenkettentheorie vor dieser Zuhörerschaft als bekannt voraussetzen und mich daher sofort mit den Einzelheiten derselben und deren experimentellen Stützen beschäftigen. Die Theorie behauptet, dass das erste Erfordernis für das Auftre-

ten, ganz allgemein gesprochen, von specifischen Antistoffen im Serum die Eigenschaft eines Körpers sei, dass er mittelst bestimmter Gruppen, der haptophoren Gruppen an bestimmte Complexe des Organismus, die Receptoren, gebunden, also gleichsam dem Protoplasma assimiliert werden könne. Diese Receptoren werden alsdann im Uebermasse producíert und von den Zellen an das Blut abgegeben. Die abgestossenen Receptoren zu denen die Ausgangs-Substanz resp. deren haptophore Gruppe specifische Affinität besass, bilden also die Antistoffe und somit erklärt sich das Rätsel der Specificität der letzteren von selbst. Für die Ueberproduktion und für die infolge dieser eintretende Abstossung der Receptoren im Laufe der Immunisierung stützt sich die Theorie auf das Weigert'sche Gesetz der Uebercompensierung nach Ausfall eines gewissen Teiles des Organismus; durch die Bindung seitens der haptophoren Gruppe des eingeführten Stoffes, gegen den wir immunisieren, sei eine solche Ausfallserscheinung gegeben. Ehrlich fordert also für jede Substanz, gegen die wir Antistoffe im Serum erzielen können, die Existenz einer haptophoren Gruppe, die mit einem abstossungsfähigen Receptor des Organismus in specifisch bindender Affinität steht. Ist die specifische Bindung von Haus aus unmöglich, oder verhindern wir sie künstlich, so dürfen keine Gegenstoffe im Serum auftreten. Demgemäss unterscheidet Ehrlich an jeder der hier in Frage stehenden Substanzen zwei Gruppen, die schon erwähnte haptophore und eine zweite functionelle Gruppe. Letztere ist Trägerin der besonderen Function der betreffenden Substanz, also bei Toxinen als toxophore Gruppe der Giftigkeit, bei Fermenten als zymophore Gruppe der Fermentätigkeit, u. s. w. Die functionelle Gruppe tritt gegenüber der haptophoren in immunisatorischer Hinsicht völlig zurück. Nun, meine Herren, möchte ich bei dieser Gelegenheit sofort sagen, dass nach meinen neueren Experimenten und, wie mir scheint, auch nach den Experimenten anderer Autoren, besonders auch Ehrlich's und seiner Schüler selbst, neben der *Bindung* doch noch ein zweites Moment dazu kommen muss, um die Abstossung der Receptoren zu erzielen, dieses zweite Moment kann ich nicht anders bezeichnen denn als *Reiz*. Die erste Bedingung für das Auftreten der Antistoffe ist ohne Zweifel die Bindung also die Function der haptophoren Gruppe, aber diese allein genügt nicht. Diese Bindung muss vielmehr einhergehen mit einem bestimmten Grad von Reiz, der nach unten und nach oben einen Schwellenwert besitzt. Bereits aus den Ehrlich-Morgenroth'schen Isolysinversuchen geht hervor, dass die Art und Weise der Einwirkung des Ausgangskörpers auf den Organismus für die Entstehung der specifischen Stoffe entscheidend ist, und ich glaube aus dem Ausdruck : *ictus immunisatorius*, den Ehrlich und

Morgenroth bei dieser Gelegenheit gebrauchen, schliessen zu dürfen, dass Ehrlich selbst dem Reize neben der Bindung eine gewisse Rolle zuschreibt. Auch die neueren Experimente von Dungern's mit Majaplasma an Kaninchen ausgeführt sprechen dagegen, dass die einfache Ausschaltung und Besetzung der Receptoren durch die haptophore Gruppe genügt, um die specifischen Antistoffe auftreten zu lassen. Dungern spricht sich selbst in folgender Weise darüber aus : « Bei dieser Sachlage kann die einfache Ausserfunktionsstellung der Receptoren nicht gut zur Erklärung der Antikörperbildung verwandt werden. » Es ist mir ferner nie gelungen, mit ganz ungiftigen Toxoiden, also den reinen haptophoren Gruppen allein, ein wirklich hohes Serum zu erreichen. Der plötzliche Anstieg einer durch Toxoidvorbehandlung erreichten Kurve im Anschlusse an die Einführung von Vollgift, ist, glaube ich, nicht anders zu erklären, als dass der Reiz seitens des Vollgiftes die Abstossung der Receptoren befördert und damit in der Antikörperproduktion eine nicht ausser Acht zu lassende Rolle spielt. Am meisten bestärken mich in dieser Ansicht neuere Experimente, die ich durch *Strong* in meinem Laboratorium habe ausführen lassen und die bisher noch nicht veröffentlicht sind. Ich habe durch Strong den Einfluss der Virulenz von Bakterien auf die Antikörperproduktion quantitativ genau untersuchen lassen und zwar bei Cholera asiatica. Wir verfügten über verschiedene Kulturen, bei denen die Virulenz, an gleich grossen Meerschweinchen ausgeprüft, 1 : 15 betrug, d. h. die eine war 15mal virulenter als die andere. Die eine stammte aus der Hamburger Epidemie, war lange fortgezüchtet worden, die andere war ganz frisch bei der in diesem Jahre in Aegypten herrschenden Cholera-Epidemie von Gotschlich isoliert und mir von Kolle gegeben worden. Wir konnten nun an diesen beiden Kulturen vor allem die schon von Friedberger und Pfeiffer beobachtete Tatsache bestätigen, dass bei der Vermischung mit Immunserum, das von cholera-immunisierten Meerschweinchen herrührte, die virulente Kultur mehr Amboceptoren an sich band als die virulente. Bei der genauen quantitativen Prüfung zeigte es sich, dass die virulente Kultur genau entsprechend der Differenz ihrer Meerschweinchen-Virulenz von 15 gegenüber der avirulenten aus dem Meerschweinchenserum in den Versuchen das 14-16-fache, also rund das 15-fache von Amboceptoren an sich band im Vergleich zu der avirulenten Kultur. Nach der Seitenkettentheorie mussten wir annehmen, dass die virulente Kultur demgemäss in ihren einzelnen Individuen cr. 15 mal mehr bindende Gruppen für die Receptoren des Meerschweinchenorganismus haben musste als die avirulente. Dasselbe Zahlenverhältnis konnte Strong nun-

mehr auch für Kaninchenreceptoren feststellen, indem die Zahlendifferenz bei der Bestimmung der Bindungskraft von Amboceptoren aus dem Serum von choleraimmunisierten Kaninchen seitens der virulenten und avirulenten Kultur die gleiche war. Demgemäss mussten wir erwarten, dass nun die Injektion einer ganz gleichen Menge der lebenden Vibrionen der beiden Kulturen bei Kaninchen oder Meerschweinchen uns ein Serum ergeben würde, das in Bezug auf seinen Wirkungswert die gleiche Zahl 15 als Differenz aufweisen würde, da ja die virulente Kultur im gleichen Volumen 15mal mehr bindende Gruppen besass. Bei dem Studium dieser Vorgänge trafen wir indessen auf sehr complicierte Verhältnisse. Strong fand, dass die Injektion der beiden lebenden Kulturen in gleichen Quantitäten bei Kaninchen als Differenz im Serum nur die Zahl 3-4 ergab, d. h die virulente Kultur ergab ein Serum, das nur 3-4 mal stärker war als die avirulente Kultur. Ganz anders aber wurde das Verhältnis, als wir nicht die unveränderten lebenden, sondern aufgelöste Vibrionen einspritzten, die nach der Methode, die Pick, Conradi, Neisser und Wechsberg gezeigt haben, in Wasser aufgelöst und filtriert worden waren. Als wir dieses Autolysat, in dem also keine Choleravibrionen mehr enthalten waren, sondern vielmehr deren specifische Stoffe schon in gelöstem Zustande dem Organismus einverleibt wurden, injicierten, bekamen wir plötzlich wieder die nach der Berechnung erforderliche und mit der Theorie in Einklang stehende Zahl der Differenz 15. Das Serum des Autolysates der virulenten Kultur war 15mal stärker als das der avirulenten. Diese experimentelle Verschiedenheit, je nach der Injection von lebenden oder aufgelösten Vibrionen können wir uns, wie wir alsbald sehen werden, nicht anders erklären als durch den Reiz, der mit der Bindung einhergehen muss. Ich will aber vorher ausdrücklich bemerken, dass dieser Reiz meiner Ansicht nach nichts zu tun hat mit der Toxicität, resp. Virulenz, worauf ich später zurückkommen werde, sondern der zur Immunität führende Reiz muss durch die Bindung ausgeübt werden, und es kann die Toxicität in ganz anderen Organen, worauf ich noch zu sprechen kommen werde, Platz greifen als der immunitätsauslösende Reiz seitens der Bindung. Kehre ich nun zu dem Strong'schen Experiment zurück, so ist der Unterschied zwischen der Produktion der Antikörper, den wir hier bei Anwendung der unveränderten Kultur und andererseits der aufgelösten Bakterienprodukte sehen, und für den ich einen verschiedenen Reiz als Ursache annehme, meiner Ansicht nach, nur dadurch zu erklären, dass wir den verschiedenen Auflösungsmodus der virulenten und avirulenten Choleravibrionen im Organismus näher berücksichtigen. Währenddem die avirulenten ungemein leicht und rasch zu Granula zerfallen, geschieht

dies bei virulenten, wie wir leicht nachweisen können, langsamer und allmählicher. Bei Injektion gleicher Mengen lebender Vibrionen werden also in der gleichen Zeiteinheit von der avirulenten Kultur infolge ihres rascheren Zerfalles weit mehr bindende Gruppen an die Receptoren herantreten wie seitens der virulenten Kultur und durch diesen Umstand, der als Reiz wirkt, kann die avirulente Kultur das Manko, das sie an der Quantität der bindenden Gruppen gegenüber der virulenten besitzt, etwas ausgleichen. Daher ist die Differenz bei der Anwendung unveränderter lebender Kulturen, bei welchem Modus der Organismus erst die Auflösung besorgen muss, kleiner, als die Theorie erfordert. Dieses Moment fällt indessen weg, wenn wir den Auflösungsprocess schon ausserhalb des Organismus vor sich gehen lassen. Dann enthält, entsprechend dem Experimente, die Volumeneinheitlösung der virulenten Kultur cr. 15mal mehr bindende Gruppen wie die avirulente, die nun in der gleichen Zeiteinheit gebunden und dementsprechend einen 15-fach höheren Bindungsreiz ausüben können. Uebereinstimmend damit sehen wir, dass die Injektion der Lösung thatsächlich die verlangte Zahl 15 als Differenz im Serum zeigt. Es sind also diese Experimente nach ihrem Ausfall, wie ich glaube, beweisend für die Notwendigkeit des *Bindungsreizes* bei der Antikörperproduktion. Ich habe schon oben gesagt, dass dieser Reiz nach oben und unten eine Schwelle hat. Nach unten ist leicht verständlich. Nach oben kennen wir ebenfalls genügend Beispiele. Ja, die Schwierigkeit, bei manchen Bakterienarten und Giften überhaupt Antistoffe im Serum zu erhalten, dürfte neben anderen Momenten zum Teil darin liegen, dass diese Bakterien derartige Stoffe in sich haben, dass sie bei unveränderter Anwendung bei der Bindung den Schwellenwert des zulässigen Reizes überschreiten und die specifische Zelle direkt zerstören und ausser Funktion setzen. Dass, worauf ich schon oben zurückgekommen bin, die toxophore Gruppe der Gifte und, wenn wir verallgemeinern wollen, überhaupt die Funktionsgruppe gegenüber der haptophoren Gruppe in immunisatorischer Hinsicht vollkommen zurücktritt, dürfte jetzt wohl so allgemein anerkannt sein, dass ich die mir zur Verfügung stehende Zeit nicht mit Beweisen für diese Ansicht zu verbringen brauche. Ich brauche nur in kurzen Worten darauf hinzuweisen, dass es bei gewissen Tierarten, z. B. bei Meerschweinchen und Mäusen, überhaupt nicht gelingt, mit ganz unverändertem, vollwertigem Tetanus-Gifte Immunität zu erzeugen, dass wir vielmehr hier erst die toxophore Gruppe mit Erhaltung der haptophoren abstumpfen müssen, um eine Grundimmunität und damit specifische Stoffe im Serum zu erhalten. Daraus ergiebt sich auch gleichzeitig, dass die Zellen,

in denen die zur specifischen Antikörperbildung führende Bindung erfolgt, durchaus nicht dieselben sein müssen, in denen die toxophore Gruppe angreift. Am klarsten ersehen wir dies bei der Produktion der Typhus und Cholera-Amboceptoren, wie dies von Pfeiffer und Marx sowie mir klar gelegt wurde. Man kann hiebei leicht zeigen, dass beispielsweise die toxische Gruppe der Choleravibrionen oder der Typhusbacillen in einer Reihe von Organen, z. B. im Centralnervensystem, in den parenchymatösen Organen, in der Niere, toxische Effekte hervorruft und dass trotzdem die specifische Antikörperproduktion in ganz anderen Organen erfolgt, in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsensystem. Damit fällt auch der Einwand, den *Gruber*, dem sich neuerdings auch *Bordet* zugesellt, gegen die Seitenkettentheorie macht. Gruber und Bordet stützen sich dabei auf die Beobachtung, dass beim Huhn nach Injektion von Tetanusgift Antitoxinproduction erfolge, ohne dass das Huhn dabei tetanische Symptome seitens des Centralnervesnsystems zeige. Folglich könne das Tetanus-Antitoxin nicht von den Centralnervensystem-Zellen secerniert werden. Sie vergessen indessen dabei, dass, wie ich nachgewiesen und oben am Beispiele des Kaninchens auseinandergesetzt habe bei manchen Tieren, ausser dem Gehirn und Rückenmark noch andere Organe Tetanustoxin binden können. Und dass dies gerade auch beim Huhn der Fall ist, dafür sprechen besonders die von Bordet angeführten Experimente von Roux und Borrel über den cerebralen Tetanus beim Huhn. Die Seitenkettentheorie behauptet indessen nur, dass die Organe, in denen eine Bindung erfolgt, die Antistoffe producieren; in solchen Fällen wie beim Tetanus des Kaninchens oder Huhnes braucht dies aber gar nicht das Centralnervensystem zu sein, da hier, wie gezeigt, noch andere Organe als das Centralsystem bindende Gruppen besitzen. Das Wesentliche also für jede Antikörperproduktion ist die specifische Affinität zwischen gewissen Zellcomplexen, den Receptoren und andererseits den haptophoren Gruppen in dem Ausgangskörper, diejenige Affinität, die zu einer Bindung zwischen beiden führt und zu welcher ich als neues Postulat noch die Ausübung eines gewissen Reizes bei dem Zustandekommen dieser Bindung fordere. Diese Affinität ist der Schlüssel für den gesamten Vorgang der Production der Immunstoffe. Ich werde weiter unten Gelegenheit haben diese Ansicht durch Experimente zu stützen.

Leider wissen wir über die Bedingungen, unter denen sich diese Affinität ändert, nicht viel. Das, was wir sicher wissen, ist, dass erstens die Affinität grösser ist bei direkter Einwirkung der beiden Gegengruppen auf einander. Durch diese Tatsache erklärt sich, wie ich glaube, die von Roux und Borrel und Ransom wie auch die neuestens von

Meyer und Ransom festgestellte Tatsache, dass bei der direkten Einimpfung des Tetanusgiftes in das Nervensystem das Antitoxin, das nur indirekt vom Blute aus auf das Toxin in diesem Falle wirken kann, keine Wirkung hat, dass also selbst aktiv hoch immunisierte Tiere mit einem hohen Gehalte an Antitoxin in ihrem Serum, an Tetanus zu Grunde gehen, sobald das Tetanustoxin direkt in das Nervensystem verimpft wird. Bei der direkten Einimpfung in die Nervenbahn ist eben die Affinität zwischen Gift und Receptorenapparat des Nervensystems grösser als zu den abgestossenen Receptoren die sich im Serum und den Gewebssäften befinden während dem sich bei der Impfung des Giftes in die Blutbahn das Umgekehrte zeigt. Ich glaube also nicht, dass dieses Experiment, wie Meyer und Ransom es wollen, gegen die Annahme einer Entstehung des Tetanus-Antitoxins im Centralnervensystem zu verwerten ist.

Zweitens steigt die Affinität mit der Reaktionszeit. Am klarsten ist dies nachgewiesen durch die Versuche von Martin und Cherry mit Hilfe ihrer Filtration durch Gelatine. Nach einer gewissen Zeit lässt sich ein Toxin-Antitoxingemisch durch Filtration noch trennen, nach Ablauf einer bestimmten Zeit ist dies nicht mehr möglich, dann ist die Verbindung eine zu feste geworden.

Drittens spielt eine Rolle die Temperatur. Bei höheren Temperaturen, in der Wärme ist die Affinität grösser wie in der Kälte.

Viertens die Concentration. Je mehr Receptoren in der Volum-Einheit, desto grösser die Affinität. Behring, der darüber quantitative Untersuchungen beim Tetanus-Antitoxin angestellt hat, drückt sich hierüber folgendermassen aus : « Beim Zusammenbringen concentrierterer Lösungen erfolgt die chemische Bindung *in vitro* innerhalb desselben Zeitraumes viel energischer und schneller als beim Zusammenbringen stark verdünnter Lösungen beider Körper. »

Ob es andererseits möglich ist, die Affinität zwischen Gift und Receptor der lebenden Zelle im Laufe der Immunität herabzusetzen, so dass also die sogenannte histogene Immunität sich dadurch erklären würde, dass früher giftempfindliche Zellen nun nicht mehr giftempfindlich sind, dafür scheinen mir die experimentellen Beweise, die vorliegen, noch sehr mangelhaft zu sein. Die einzige Beobachtung, die für dies Vorkommnis sprechen würde, das Ehrlich als Receptorenschwund bezeichnet, ist die Beobachtung von *Kossel* beim Aalserum. Kossel giebt an, dass die Blutkörperchen der Kaninchen, die lange Zeit mit Aalserum vorbehandelt worden waren, auch nachdem sie ganz von ihrem anhaftenden Serum befreit und gewaschen waren, sich gegenüber neuem Aalserum resistenter erwiesen als normale. Ich habe ähnliche Versuche

durch *Schlesinger* bei Gelegenheit des Immunisierens von Kaninchen gegen Streptolysin anstellen lassen. Wir haben unter vielen vorbehandelten Kaninchen bei einem, das lange Zeit mit Streptolysin vorbehandelt worden war, beobachtet, dass die gewaschenen Blutkörperchen sich resistenter als diejenigen von unbehandelten Tieren verhielten, aber dieses Vorkommnis fand sich, wie gesagt, nur in einem Falle, so dass ich anstehe, demselben prinzipiellen Wert beizulegen. Ich halte also diese Frage für experimentell noch nicht geklärt.

Was die gegenseitige Wirkung von Toxin und Antitoxin auf einander angeht, so kann ich mich bezüglich dieses Punktes kurz fassen. Ich glaube, dass die Tatsache, dass diese beiden Körper direkt auf einander einwirken und dass es zwischen ihnen zu einer chemischen Bindung kommt, indem die haptophoren Gruppen mit einander reagieren, heute von fast allen Autoren anerkannt ist. In der Tat sind die Versuche von Calmette mit Schlangengift, von mir mit Pyocyaneustoxin und -antitoxin, besonders aber die Versuche von Ehrlich mit Ricin, Antiricin und Blutkörperchen, von Vande Velde mit Leucocyten, Leucocydin und Antileucocydin im Reagensglase so überzeugend, dass darüber wohl kein Zweifel bestehen kann. Allerdings dürfen wir nicht vergessen, dass, wie aus den Versuchen von Calmette und mir hervorgeht, es sich dabei um eine Verbindung handelt, die wieder trennbar ist, und dass nach der Seitenkettentheorie das Toxin-Antitoxingemisch im Organismus in den Organen wiederum die gleichen Receptoren trifft, wie sie das Antitoxin repräsentiert. Es zieht demnach jedes Ueberwiegen der Affinität der Gewebsreceptoren gegenüber dem Antitoxin aus einem im Reagensglase neutralen Gemische wieder das Gift heraus, so dass nunmehr wieder toxische Symptome aufzutreten vermögen, ein Punkt, der praktisch sehr wichtig ist, und auf den ich später noch werde einzugehen haben.

Die Receptoren verschiedener Tierarten verhalten sich in Bezug auf den Grad ihrer Affinität recht verschieden. Das beweisen z. B. die beiden Tetanusgifte Typus Behring und Typus Tizzoni, die von Behring geprüft wurden. An Mäusen besitzen beide die gleiche Toxicität, die Mäusereceptoren besitzen also für beide Gifte dementsprechend dieselbe Affinität; an Kaninchen geprüft, zeigen sie Differenzen um das 200-300-fache in ihrer Toxicität, die Kaninchenreceptoren zeigen also für jedes dieser Toxine eine ganz verschiedene Affinität. Aus diesen Erwägungen heraus bietet es keine Schwierigkeiten, solche Tatsachen zu erklären, wie sie von Buchner zuerst festgestellt und in neuerer Zeit auch von Ehrlich gefunden wurden, dass nämlich ein Toxin-Antitoxingemisch, das für eine Tierart vollkommen neutral ist, sich bei einer anderen Tierart durchaus nicht neutral zu verhalten braucht, und ich

glaube, dass der bekannte Ehrlich'sche und Madsen'sche Versuch mit der Toxonwirkung des für Meerschweinchen abgesättigten Diphtherie-Toxin-Antitoxingemisches bei Kaninchen, ein Versuch, der *Gruber*, wie er in seiner letzten Veröffentlichung sagt, so grosse Schwierigkeiten der Erklärung bot, und von ihm gegen Ehrlich angeführt wird, überhaupt nur im Sinne der Ehrlich'schen Auffassung gedeutet werden kann.

Es bieten unter diesen Umständen solche Versuche, welche dartun, dass ein für eine Tierart unschädliches Toxin-Antitoxingemisch für eine andere giftempfindlichere different ist, diese sei nun von Haus aus giftempfindlicher oder durch künstliche Eingriffe wie in den Versuchen von *Roux* und *Vaillard* durch vorhergehende Injektion andersartiger Bakterien künstlich giftempfindlicher gemacht worden, keine Stütze dafür, dass die Wirkung der Antitoxine auf die Toxine nicht eine direkte, sondern eine indirekte auf dem Umwege über gewisse Zellen des lebenden Organismus sei. Dagegen spricht auch die von Aronsohn bereits hervorgehobene Tatsache, dass das Antitoxin sich nicht so wirksam zeigt, wenn es vor dem Toxin in Contakt mit den Zellen kommt als bei gleichzeitiger gemischter Zuführung. Wenn die Wirkung des Antitoxins erst durch die Vermittlung der Zellen vor sich ginge, müsste dies umgekehrt sein. Als ganz besonders überzeugend in dieser Hinsicht möchte ich aber die Abrinversuche *Römers* am Kaninchenauge anführen. Das Abrin, dessen stark entzündende Wirkung auf die Conjunktiva ja bekannt ist, ist völlig wirkungslos, wenn es gemischt mit Antiabrinserum aufgeträufelt wird. Das Antiabrinserum verhindert aber diese Giftwirkung nicht, wenn es auch nur kurze Zeit vor dem Abrin auf die Conjunktiva gebracht wird. *Bordet* hat nun in allerjüngster Zeit die Hypothese aufgestellt, und *Eisenberg* schliesst sich ihm an, dass Toxin und Antitoxin sich in sehr verschiedenen Mengen mit einander binden könnten, also ähnlich, wie dies für die agglutinable Substanz gegenüber dem Agglutinin von *Eisenberg* und *Volk* nachgewiesen wurde. Für diese Annahme stützt sich Bordet, wie wir aus seinem Referate gehört haben, ebenfalls auf die soeben besprochenen Versuche, dass ein für eine Tierart völlig neutrales Toxin-Antitoxingemisch, bei anderen Tierarten oder bei künstlich überempfindlich gemachten Thieren noch Vergiftungs-Symptome hervorrufen könne. Bordet glaubt dass beim Mischen von Toxin und Antitoxin sich das letztere gleichmässig auf das Toxin verteile und letzteres nun je nach seiner Menge ganz neutralisiere oder nur in toto abschwäche. Es könne also in einem solchen Gemische nicht völlig neutralisiertes Toxin neben freiem Gift bestehen und die eben citierten Versuche sprächen für seine Auffassung, dass Toxin und Antitoxin sich in wechselnden Mengen binden können. In diesen Versuchen handle es sich nur um

eine Abschwächung des Gesammttoxins, die für manche Tiere genügend sei um keine Erkrankung hervorzurufen, für andere empfindlichere dagegen nicht. Sobald wir indessen berücksichtigen, dass das Toxin-Antitoxingemisch eine dissociierbare Verbindung ist, wie wir eben zeigen konnten, können diese Versuche nicht als Stütze für die Bordet'sche Ansicht gelten. Bordet glaubte auch die Resultate der Absättigungsversuche Ehrlich's zwischen Toxin und Antitoxin mit dieser Fähigkeit des Toxinmoleküls, sich unter Umständen mit wechselnden Mengen von Antitoxinmolekülen zu binden, erklären zu können. Er glaubt, dass, je nachdem ein Toxinmolekül mehr oder weniger Antitoxinmoleküle gebunden hat, ganz verschiedene Grade in der Abschwächung des Giftes entstehen können. Selbst dieses zugegeben, wäre indessen eine qualitative oder quantitative Aenderung der Giftwirkung, wie wir sie aus den Ehrlich'schen Toxon-Versuchen ersehen und wie sie auch Bordet zugiebt, dadurch nicht zu erklären, falls nicht Bordet weiter annimmt, dass das Antitoxin ausser einer bindenden Eigenschaft gegenüber der haptophoren auch gleichzeitig eine zerstörende Wirkung auf die toxophore Gruppen ausübe, wogegen aber die schon erwähnten Experimente von Calmette und mir sowie viele andere Beobachtungen sprechen. Denn da für die Giftwirkung nur nötig ist, dass die Bindung der toxophoren Gruppen an die giftempfindliche Zelle zustande kommt, wozu eine einzige haptophore Gruppe genügt, so wäre eine quantitative oder qualitative Veränderung der Giftwirkung mit der Bordet'schen Ansicht gar nicht zu erklären. Denn es kann dann bei der Mischung von Toxin und Antitoxine nur zweierlei eintreten. Entweder die haptophore Gruppen des Toxins sind von dem Antitoxin besetzt, so dass sie nicht mehr an den lebenden Receptor herangehen können, dann ist das Gemisch unwirksam, oder sie sind nicht vollständig besetzt, dann sind freie unveränderte Toxinmoleküle vorhanden. Eine halb-drittel-viertel starke u. s. w. Besetzung der haptophoren Gruppe des Toxinmoleküls durch das Antitoxin, nach der Bordet'schen Ansicht, kann gar keinen abschwächenden oder sonstwie verändernden Einfluss auf die Giftwirkung haben. Denn in allen diesen Fällen ist dann die Avidität der haptophoren Gruppe noch nicht ganz gesättigt, so dass sie also die unveränderte toxophore Gruppe noch an die empfindliche Zelle binden kann und damit kommt dann wieder die ursprüngliche Giftwirkung zu stande.

Aus allen diesen Gründen resumiere ich mich am Ende dieses Abschnittes dahin : Die Antitoxine wirken direkt auf die Toxine, sie binden sich in konstanten Mengen mit denselben, ihre Wirkung beruht darauf dass das Antitoxin die haptophoren Gruppen des Toxins besetzt.

Auf die übrigen Punkte, die uns bei den Antitoxinen noch interessieren müssen, werde ich am Schlusse im Zusammenhange zu sprechen kommen. Ich möchte indessen vorher noch einiges über die nicht antitoxischen Sera hier besprechen, um dann im allgemeinen am Schlusse meinen Standpunkt über den Ursprung der specifischen aktiven Stoffe im Immunserum festzulegen.

Nach dem erschöpfenden Referate von Pfeiffer über die baktericiden und cytolytischen Sera, kann ich mich hier kürzer fassen, und nur auf einzelne Punkte, bei denen ich einen besonderen Standpunkt einnehme oder noch nicht publicierte Versuchsergebnisse mitteilen will, beschränken.

Dass bei der Wirkung der baktericiden und cytolytischen Sera im Gegensatze zu den antitoxischen zwei Substanzen in combinierte Wirkung treten, der Amboceptor Ehrlichs (die *Substance sensibilisatrice* Bordets), einerseits und das im normalen Organismus enthaltene Complement resp. Alexin andererseits, dürfte nach den grundlegenden Experimenten Metschnikoff's, Bordet's sowie Ehrlich's und seiner Schüler allgemein angenommen sein. Ebenso dürfte die Tatsache keinem Widerspruche begegnen, dass der Träger der Specificität dieser Sera der Amboceptor ist. Dagegen gehen über die Art und Weise wie Amboceptor und Complement mit einander in Wirkung treten die Meinungen einerseits Bordet's und Gruber's, andererseits Ehrlich's scharf auseinander. Es ist in den vorhergegangenen Referaten Bordet's, Gruber's und Pfeiffers dieser Punkt so ausführlich behandelt worden dass ich Ihre Zeit nicht mit der Recapitulation der verschiedenen Experimente, die zur Klärung dieser Frage ausgeführt wurden, in Anspruch nehmen will. Ich beschränke mich darauf, zu sagen, dass ich der Ansicht Ehrlich's bin, dass zwischen Amboceptor und Complement bestimmte Affinitäten bestehen die wechseln können, und dass es zwischen beiden zu einer echten Bindung kommt.

Ja ich sehe sogar auf Grund meiner Experimente die Achse für die Wirkung der baktericiden Sera in dieser Affinität zwischen Amboceptor und Complement, resp. deren Störung. Ich habe über diese Affinität im Laufe des letzten Jahres Versuche angestellt, welche ich nicht anders deuten kann, als dass die Affinität zwischen diesen beiden Körpern, zwischen complementophiler Gruppe des Amboceptors und Complement eine sehr veränderliche ist. Es ist dies ja auch von Ehrlich stets angenommen und bei seinen Complementoidversuchen direkt bewiesen worden. Ich habe in dieser Beziehung folgendes Experiment angestellt. Es wurde die neutralisierende Dose eines Choleraserums für eine Oese Cholera genau austitriert. Es war dies 1 Milligramm für eine Oese Cholera bei

Mischung. Als ich nun folgenden Versuch machte, dass ich vor der Injection des Choleraserums die Meerschweinchen unter die Wirkung des Choleragiftes setzte, indem ich ihnen mit Chloroform abgetötete Cholerakulturen injicierte und nun diesen vergifteten Tieren das Doppelte der für normale Tiere schützenden Menge Serums mit einer Oese lebender Kultur gemischt injicierte, da zeigte es sich, dass, so lange die Tiere noch nicht deutlich krank waren, also als der Temperaturabfall nur circa 36 Grad erreicht hatte, die lebenden Choleravibrionen unter dem Einflusse des Serums noch abgetötet wurden. Dieses Bild änderte sich aber akut, als ich den gleichen Versuch bei Tieren machte, die bereits deutliche Vergiftungserscheinungen zeigten, bei welchen die Temperatur auf 34 Grad abgesunken war. Bei einem solchen Tiere vermochte auch die sonst für ein normales Tier doppelt schützende Dose nicht mehr die mit dem Serum injicierten lebenden Choleravibrionen abzutöten. Es konnte sich also der injicierte Amboceptor bei den unter der Wirkung der Cholera-intoxication stehenden Tieren nicht mehr completieren. Die nächstgelegene Erklärung für diesen Versuch schiene wohl die, dass die vorher injicierten abgetöteten Choleravibrionen das Complement vollständig mit Beschlag belegt hatten, so dass nun der nachfolgende Amboceptor kein Complement mehr vorfindet, um die mit ihm injicierten lebenden Choleravibrionen abzutöten. Diese Erklärung scheint mir aber ausgeschlossen zu sein, wenn wir sehen, dass der Amboceptor erst unwirksam wird 4-5 Stunden nach der Einspritzung der abgetöteten Cholerakulturen, wenn die deutlichen klinischen Zeichen der Vergiftung aufgetreten sind, währenddem ja die Wegnahme des Complementes durch die injicierten Choleravibrionen natürlich sofort nach der Injektion vor sich geht. Es erscheint also zweifellos, und damit stimmt der ganze Versuch überein, dass der Eintritt der Vergiftungssymptome es ist, der kritisch das normale Verhalten zwischen Amboceptor und Complement ändert. Die Stoffe, welche diese Veränderung zustande bringen, müssen in den Bakterienleibern selbst enthalten und sehr labil sein. Denn die Hervorrufung von Vergiftungssymptomen durch alte Cholerabouillonfiltrate, also durch die ausgelauchten gelösten Substanzen der Bakterienleiber bringt dieses Phänomen nicht hervor. Wenn man die Vergiftung durch diese löslichen Substanzen hervorruft, entfaltet der Amboceptor noch seine normale Wirkung selbst bei Tieren, bei denen die Temperatur schon auf 33 Grad abgesunken ist. Man sieht dann im Peritoneum bei diesen fast agonalen Tieren nach 25-30 Minuten noch prompt die Auflösung eintreten und in den gestorbenen Tieren findet man das Peritoneum steril. Ich muss also auf Grund dieser Versuche behaupten, dass in dem unter dem Einfluss der Mikroorganismen stehenden Organismus

die Affinitätsverhältnisse zwischen Complement und Amboceptor andere sind, als wie wir sie im normalen Tier oder *in vitro* beobachten, und dieses Experiment kann ich mir nur mit der stereochemischen Auffassung Ehrlich's, wonach zwischen Amboceptor und Complement Beziehungen einer veränderlichen Bindungs-Affinität bestehen, erklären.

Ebenso nun wie wir in diesem Versuche aus der Vergiftung eine Affinitätsveränderung gegenüber der Norm nachweisen können, dürfte es sich auch bei der sogenannten Ueberempfindlichkeit, die wir im Laufe der Immunisierung besonders bei solchen Tieren eintreten sehen, die schwer unter einer Vergiftung gestanden haben, um eine solche Veränderung der Affinität gewisser Gruppen handeln. Die Ueberempfindlichkeit ist nichts anderes als eine krankhaft gesteigerte Affinität der Zellreceptoren, und ich werde noch Gelegenheit haben, Ihnen ein Experiment zu schildern, das direkt beweist, dass Zellreceptoren, die einmal unter dem Einflusse eines Infektionsstoffes gestanden haben, eine weit über die Norm gesteigerte Affinität für diesen Infectionsstoff besitzen.

Ehe ich indessen dazu übergehe, möchte ich zuerst noch die übrigen Punkte aus der Lehre der baktericiden und cytolytischen Sera besprechen, die ich in meinem Referat berücksichtigen möchte.

Das ist vor allem die Frage nach dem Bau der Amboceptoren, eine Frage, die mir für die weitere Entwicklung der praktischen Anwendung der baktericiden Sera grundlegend wichtig zu sein scheint. In dieser Beziehung haben zuerst Ehrlich und Morgenroth für die hämolytischen Amboceptoren nachweisen können, dass dieselben sich aus einzelnen Partialamboceptoren zusammensetzen. Ich habe dann die Zusammensetzung der Agglutinine aus Partialamboceptoren nachgewiesen und durch deren Vorhandensein das Uebergreifen eines Gesamtagglutinins auf nahestehende Bakterienarten erklärt. Genau das Gleiche, was für diese beiden Körper bewiesen ist, gilt nun auch nach meinen Untersuchungen für die baktericiden Amboceptoren. Auch hier ist das Verhalten so, dass die Substanz des Bakterienleibes, auf deren Einverleibung der Organismus mit der Bildung von Amboceptoren reagiert, nicht eine einheitliche Substanz ist, sondern ein Complex aus verschiedenen kleinsten Teilen, Molekülen, die qualitativ etwas verschieden sein können. Diese Verschiedenheit der qualitativen Zusammensetzung des Bakterienleibes schwankt sehr bei den verschiedenen Bakterienarten. So muss ich nach meinen Untersuchungen bei Typhus und Cholera, die sich auf den Vergleich einer grossen Anzahl von verschiedenen Stämmen in Bezug auf den jeweiligen Amboceptor, den sie erzielen, beziehen, erklären, dass bei diesen Bakterienarten der biologische Bau

derjenigen Substanz, die die Amboceptorbildung auslöst, ein qualitativ ziemlich übereinstimmender ist. Wenigstens ist mir bisher kein Typhus- oder Choleraserum vorgekommen, sofern zur Immunisierung der Tiere unzweifelhafte Chlolera resp. Typhus verwandt wurde, das nicht jeden anderen Stamm von Cholera resp. Typhus in der typischsten Weise im tierischen Organismus beeinflusst hätte. Quantitative Unterschiede kommen naturgemäss dabei vor. Ganz anders dagegen ist das Verhalten bei anderen Bakterienarten, so z. B. bei den Bakterien der hämorrhagischen Septicämie, bei Bakterium coli, Streptokokken und anderen. Hier müssen wir den Bakterienleib nach seiner feineren biologischen Zusammensetzung als qualitativ bei den einzelnen Stämmen weit verschiedener auffassen. Hier gehört es zur Regel, dass ein Serum, das mit einem Stamm dieser Bakterienart gewonnen ist, einen anderen Stamm, auch in den stärksten Dosen verwandt, nicht beeinflusst, und es findet sich dabei keine Uebereinstimmung zwischen Virulenz. Es ist also das Verhalten nicht etwa so, dass ein Serum, das mit einem hochvirulenten Stamme erzielt wurde, nun alle weniger virulenten Stämme beeinflusst, sondern im Gegenteil sehr häufig kann man beobachten, dass ein Serum, das mit einem mittel virulenten Stamme gewonnen wurde, auf weniger virulente keine und weit virulentere eine positive Wirkung hat. Dies ist nur zu erklären durch eine weitgehende Schwankung in der feinsten Zusammensetzung des Bakterienleibes, so dass der eine Stamm im Organismus andere Receptoren findet als der andere. Um über diese Schwierigkeit in der Praxis hinwegzukommen, halte ich die Herstellung sogen. polyvalenter Sera bei diesen Mikroorganismen für durchaus erforderlich, ein Weg, wie ich ihn in Gemeinschaft mit Ostertag für die praktische Anwendung des Schweineseuchenserums durchgeführt habe. Ich möchte indessen ausdrücklich betonen, dass diese Polyvalenz sich durchaus von der unterscheidet, wie sie Van de Velde bei Herstellung eines Streptokokkenserums zuerst befolgte. Das Princip beruht auch bei unserem Schweineseuchenserum darauf, Tiere mit möglichst vielen der verschiedensten Stämme von Schweineseuche zu immunisieren. Ich habe zu diesem Behufe mir zuerst eine Sammlung von Stämmen angelegt, von denen ich jeden einzelnen auf seine verschiedene Reaktion gegenüber dem Serum eines Tieres, das mit einem Stamm von Schweineseuche vorbehandelt war, geprüft hatte. Dann wurden Pferde zu gleicher Zeit mit solchen Stämmen immunisiert, die sich in immunisatorischer Hinsicht verschieden zeigten. Es wurde nun weiterhin eine Station eingerichtet, in welche von den Landwirten die Kadaver von an Schweineseuche verendeten Tieren eingesandt wurden. In dieser Station wurde aus den Organen der betreffende Stamm Schweineseuche

herausgezüchtet und an Mäusen geprüft, ob das Serum gegen ihn schützte. War das nicht der Fall, so wurde dieser Stamm unserer Sammlung einverleibt und nun die Pferde auch mit diesem immunisiert. Hand in Hand mit diesem Vorgehen zeigte sich nun erstlich im Laboratorium eine immerwährend zunehmende Abnahme derjenigen Fälle, in denen das Serum nicht schützte, und in der Praxis an den geimpften Tieren eine dementsprechende Zunahme der Erfolge. Bei Beginn unserer Versuche in der Praxis schützte unser Serum gegen 40 °/₀ der aus der Praxis uns zukommenden Stämme von Schweineseuche im Laboratorium. Heute gehört es zu den Seltenheiten, dass wir einen Stamm bekommen, gegen den unser Serum im Laboratorium nicht schützte, und die amtliche Statistik hat ergeben, dass wir selbst in inficierten Beständen circa 90 °/₀ der Schweine mit der Anwendung des Serums vor der Seuche schützten, während frühere nur mit einem Stamme hergestellte Schweineseuche-Sera auch nicht annähernd diesen Erfolg erzielten. Ich glaube also, dass wir dieses Princip der polyvalenten Sera für alle diejenigen Bakterienarten unbedingt in der Praxis verwenden müssen, für die wir einen qualitativ verschiedenen Bau des Bakterienleibes in Bezug auf den Receptorenapparat nachweisen können, wozu ich auch den Diphtheriebacillus rechne.

Was den Bildungsort der Amboceptoren angeht, so stehe ich auf Grund meiner früheren Versuche, die sich mit denen von Pfeiffer und Marx decken, auf dem Standpunkte, der ja wohl auch heute allgemein anerkannt ist, dass sicher Milz, Knochenmark und Lymphdrüsensystem dabei in erster Linie in Frage kommen.

Wende ich mich nun zur kurzen Besprechung der Complemente, so habe ich einen Punkt, den ich hier erörtern wollte, die Veränderlichkeit der Affinität der amboceptophilen Gruppe der Complemente bereits besprochen, und es bleiben für mich nach dem erschöpfenden Referat von Pfeiffer und Bordet nur mehr zwei Punkte zu erörtern, die nach dem Bildungsort und nach der Einheit oder Vielheit der Complemente im Serum. Nach beiden Hinsichten habe ich meinen Standpunkt seit meinen letzten Veröffentlichungen über diese Gegenstände nicht verändert. Auch heute noch glaube ich durch meine Versuche über die Bildung von Anticomplement nach Leukocyteninjektion (ein Anticomplement, das sich durch nichts von demjenigen unterscheidet, das man nach Injektion von fertigem Complement erzielt), bewiesen zu haben, dass eine Matrix der Complemente die Leukocyten sind. Ich habe damals schon der Möglichkeit Raum gegeben, dass auch andere Zellen noch Complementbildner sein können, und es hat diese Ansicht durch die Versuche von Landsteiner eine experimentelle Bestätigung erfahren.

Die Frage der Pluralität der Complemente ist so vielfach bearbeitet worden, dass es den Rahmen des Referates weit überschreiten würde, wenn ich die einzelnen Experimente für und gegen diese Ansicht hier anführen möchte. Die Mehrzahl der Autoren nimmt heute den Standpunkt der Ehrlich'schen Auffassung, des Plurimismus, ein, die ich stets geteilt habe, besonders auf Grund eines Experimentes, das ich bereits im Jahre 1896 ausführte. Metschnikoff glaubt allerdings, dass nur das baktericide und cytolytische Complement verschieden seien, aber gerade auf Grund des eben angeführten Experimentes muss ich auch eine Pluralität der zu den baktericiden Amboceptoren gehörigen Complemente annehmen. Ich konnte damals zeigen, dass ein Tier, das wir gleichzeitig mit zwei Bakterienarten inficieren und dem wir nach einiger Zeit die zwei entsprechenden Sera injicieren, in einem gewissen Zeitpunkte noch die eine Bakterienart abzutöten, also den einen Amboceptor zu completieren vermag, während es das Completierungsvermögen für den anderen Amboceptor bereits vollständig verloren hat. Dieses Experiment spricht auf das Deutlichste auch für die Verschiedenheit der baktericiden Complemente, also nicht nur für eine Verschiedenheit der hämolytischen und baktericiden, wie Metschnikoff annimmt.

Wenn ich nun zum Schlusse im Allgemeinen meinen Standpunkt über die antitoxischen und baktericiden Sera hier präcisieren und die mir vom Congresse vorgelegten Fragen beantworten soll, so stehe ich für die Erklärung des Zustandekommens und der Wirkungsweise der activen Substanzen des Immunserums auf dem Standpunkt der Seitenkettentheorie und zwar aus folgenden Gründen.

Die Seitenkettentheorie sagt, dass die specifischen aktiven Substanzen der Immunsera Reaktionsprodukte bestimmter Zellen sind, an welche der zur Immunisierung verwendete Ausgangskörper kraft einer specifischen Affinität fest gebunden wird. Die Antikörper sind nichts weiter als die im Uebermass producierten und an das Blut frei abgegebenen Teile derjenigen Zellen, an welche der Ausgangskörper gebunden wurde, d. h. die Receptoren. Demgemäss ist das erste Erfordernis dieser Theorie der direkte kausale Zusammenhang zwischen der Bindung der haptophoren Gruppe an den Receptor und dem Auftreten der Antistoffe. Wenn die haptophore Gruppe vorher verstopft ist und dadurch die Bindung unmöglich gemacht wird, so darf kein Antikörper mehr entstehen. Das Experiment bestätigt diese Bedingung der Theorie vollkommen. Ich führe in dieser Beziehung die Experimente von v. Dungern, Pfeiffer und Friedberger, Neisser und Lubowski, Arloing und Rehn an als überzeugende Stütze für diese Tatsache sowie für die

Identität der im Organismus vorhandenen Receptoren mit den im Serum auftretenden specifischen aktiven Substanzen, wie dies von der Seitenkettentheorie gefordert wird. Denn, wie aus diesen Versuchen hervorgeht, hindert die vorherige Absättigung der haptophoren Gruppe des Ausgangskörpers die Bindung an den lebenden Receptor und damit die immunisatorische Reaktion. Ausser diesen Versuchen besitzen wir indessen noch zahlreiche andere, welche ein völlig übereinstimmendes Verhalten der Affinität von Infectionsstoffen einerseits zu den aktiven Substanzen im Serum andererseits zu den Receptoren des Organismus zeigen, so dass dadurch die Identität dieser beiden, wie es die Seitenkettentheorie verlangt, höchst wahrscheinlichgemacht wird. Abgesehen von meinen in Gemeinschaft mit Takaki ausgeführten Hirnbindungsversuchen, und der von Marx nachgewiesenen Tatsache, dass die Receptoren des Centralnervensystems das Tetanus-Antitoxin völlig vertreten können, möchte ich besonders den von Dreyer und Madsen festgestellten Befund hervorheben, dass die Toxone des Diphtheriegiftes langsamer aus dem Blute verschwinden, als dies nach den Beobachtungen von Dönitz bei den Toxinen der Fall ist. Da wir nun aus den Ehrlich'schen Versuchen wissen, dass gerade die Toxone dadurch augezeichnet sind, dass sie *in vitro* eine geringere Affinität zum Antitoxin besitzen als das Toxin, so sehen wir, dass das Experiment *in vitro* uud *in vivo* uns den gleichen Affinitätsunterschied von Toxin und Toxon einerseits dem Antitoxin andererseits den Körperzellen i. e. Receptoren gegenüber zeigt. Diese Uebereinstimmung *in vivo* mit dem Experiment *in vitro* spricht meines Erachtens auch gegen die Ansicht von Bordet und Gruber, dass das Toxon *quasi* nur ein Kunstprodukt sei, beruhend auf der Möglichkeit der Toxinmoleküle, sich mit wechselnden Quantitäten Antitoxins zu verbinden. Auch das weitere Erfordernis der Seitenkettentheorie, dass sich im Verlaufe der Immunisierung specifische bindende Gruppen neu bilden müssen, dass also eine Vermehrung der Receptoren eintreten muss, ist experimentell gut gestützt. In dieser Beziehung nenne ich die Versuche Römer's über Abrin-Immunisierung am Auge von Kaninchen. Römer zeigte bekanntlich in diesem Versuche, dass die durch lokales Aufträufeln von Abrin immunisierte Conjunktiva bei der Verreibung antitoxische Eigenschaften besitzt, während die nicht behandelte des anderen Auges wirkungslos ist. Es geht weiterhin aus diesem Versuche hervor, dass jede Zelle, die imstande ist, Toxin zu binden, auch imstande ist, Antitoxin zu liefern, eine Tatsache, die weiterhin auch von v. Dungern durch Einspritzung von Majaplasma in die vordere Augenkammer bewiesen wurde.

Wenn die Seitenkettentheorie zu Recht besteht, so muss sich ferner

nachweisen lassen, dass bei Tieren, bei welchen die mit der specifischen Affinität begabten Receptoren von dem Gifte besetzt sind, kurze Zeit später eingespritztes Gift langsamer aus dem Blute heraus an die Organe verankert wird, als bei normalen Tieren. Denn durch die erste Gift-Einspritzung ist dann ja bereits ein Teil der Receptoren in Beschlag genommen worden. Auch diese Forderung wird durch das Experiment vollkommen bestätigt, wie v. Dungern gleichfalls zeigen konnte. Injiciert man nämlich einem normalen Kaninchen eine bestimmte Menge Maja-Eiweiss und bestimmt die Zeit des Verschwindens aus dem Blute und giebt nun drei Stunden später eine zweite Menge Maja-Eiweiss und bestimmt auch hier die Zeit des Verschwindens aus dem Blute von neuem nach drei Stunden, so zeigt sich, dass die erste Portion, welche die ganz unbesetzten Receptoren vorgefunden hatte, weit rascher, die zweite langsamer und die dritte noch langsamer aus dem Blute schwindet. Wir sehen also, dass alle diese Experimente am lebenden Tiere in vollkommenem Einklange mit den Erfordernissen der Seitenkettentheorie stehen.

Ganz besonderen Wert möchte ich aber auf die quantitativen Untersuchungen legen, die ich im Laufe dieses Jahres teils selbst angestellt, teils durch Strong habe anstellen lassen, und von denen ich einen Teil bereits oben bei der Begründung der Reizes für die immunisatorische Reaktion angeführt habe. Diese Versuche haben ergeben, dass eine direkte, zahlenmässige Uebereinstimmung besteht zwischen der Affinität des zur Immunisierung verwendeten Ausgangskörpers zu den im specifischen Serum vorhandenen aktiven Substanzen und dem Grade seiner immunitätsauslösenden Kraft. Es zeigte sich nämlich bei diesen Versuchen, dass eine Cholerakultur A, welche beim Mischen und nachherigem Centrifugieren aus Cholera-Immunserum 15mal mehr Amboceptoren band als eine Kultur B, bei der Injection an Kaninchen in der gleichen Zeiteinheit auch ein 15mal höheres Serum ergab als B. Nun zeigte sich Kultur A auch circa 15mal virulenter als B, und man könnte daher sagen, dass das 15mal höhere Serum von A nicht die Folge der höheren Bindungsfähigkeit, sondern vielmehr der höheren Virulenz sei. Dass es aber nicht so ist konnte ich bei der quantitativen Vergleichung des immunisatorischen Effectes bei verschiedenen Typhuskulturen nachweisen. Unter den verschiedenen Typhuskulturen meiner Sammlung wählte ich zwei aus, eine sehr wenig virulente Typhuskultur A, von der $^1/_2$ Oese eben ein Meerschweinchen bei intraperitonealer Injection tötet, und eine sehr virulente, Typhuskultur B, von der $^1/_{15}$ Oese jedes Meerschweinchen akut tötet. Beim Vergleich dieser beiden Kulturen ergab sich nun, dass bei der Verwendung gleicher Mengen die wenig virulente

Kultur A ein höheres Bindungsvermögen für die Amboceptoren des Typhus-Immunserums als die weit virulentere Typhuskultur B besitzt, und dementsprechend ein höheres Serum bei der Injection auf Tiere erzielt als die virulente Typhuskultur B. Dies ist ein sicherer Beweis, dass die die aktiven specifischen Substanzen producierende Reaktion eine direkte Funktion der bindenden Gruppen der Mikroorganismen, wie es die Seitenkettentheorie fordert, und nicht der Virulenz ist, und eine weitere Stütze für die Annahme der Identität der specifischen Stoffe im Serum und der Receptoren im lebenden Organismus. Es scheinen mir aber diese Versuche auch in praktischer Hinsicht von Wert zu sein, indem sie zeigen, dass es nicht die Virulenz sondern deren Bindungskraft ist, welche wir zwecks Erzielung von Impfschutz bei einer Kultur in erster Linie zu berücksichtigen haben. Wenn wir Menschen aktiv immunisieren wollen, so müssen wir die Kultur vor allem auf ihre bindende Kraft gegenüber den aktiven Stoffen im Serum prüfen, die nicht proportional der Kultur-Virulenz ist.

Gegen die Seitenkettentheorie und die Ansicht Ehrlich's über die Bindungsmodalität zwischen Gift und Gegengift werden nun hauptsächlich diejenigen experimentellen Befunde angeführt, welche zeigen, dass ein Tier trotz Ueberschusses von Antitoxin in seinem Blute noch krank werden kann, oder dass gewisse Tiere nach der Injection einer für andere Tiere vollständig neutralen Mischung noch die specifischen Krankheitssymptome zeigen können. Ich habe diese Experimente schon oben angeführt und erwähnt, dass diese Tatsache keine Schwierigkeit der Erklärung bietet, wenn wir uns vor Augen halten, dass die Affinität der Gewebsreceptoren keine unwandelbare Grösse ist. Die in den Organismus eingeführten Toxine veranlassen Veränderungen an den Zellen, welche die Affinität derselben für das Gift steigern oder herabsetzen können. Ich habe aber hier noch die Experimente nachzutragen, welche beweisen, dass unter dem Einflusse von Infectionsstoffen die Affinität der Gewebsreceptoren thatsächlich gesteigert wird. Dies zeigt klar ein Experiment von Dungern's, indem bei einem vor längerer Zeit vorbehandelten Kaninchen, bei welchem der Antikörper bereits wieder vollständig aus dem Blute verschwunden war, trotzdem die Zellen noch eine erhöhte Affinität bewahren, indem das eingespritzte Majaserum bei diesen Tieren weit rascher aus der Cirkulation verschwindet als bei normalen. Dementsprechend entsteht der Antikörper auch schneller bei solchen Tieren als bei nicht vorbehandelten. Ganz beweisend habe ich durch Cole diese Steigerung der Affinität und der Reaktionsfähigkeit der Receptoren des Organismus infolge einer einmaligen Einwirkung der haptophoren Gruppen in meinem Laboratorium zeigen lassen. Die Ver-

suchsanordnung war dabei folgende. Ich liess von Typhusbacillen die geringste Quantität bestimmen, die eben bei einem Kaninchen eine specifische Veränderung im Serum erzeugte. Es war dies für die von uns verwendete Typhuskultur eine einmalige intravenöse Injektion von $^1/_{200}$ Oese. $^1/_{300}$ Oese brachte keine Reaktion mehr hervor. Wurde aber sogar $^1/_{400}$ Oese einem gleich grossen Kaninchen intravenös injiciert, das Monate lang vorher eine einmalige Injektion von $^1/_2$ Oese Typhusbacillen erhalten und demgemäss eine beträchtliche Menge von aktiven Substanzen eine Zeit lang im Serum besass, die indessen zur Zeit der zweiten Injektion bereits vollständig wieder aus dem Blute verschwunden gewesen waren, so stieg der Wert des Serums infolge dieser für unvorbehandelte Tiere absolut wirkungslosen Kulturmenge sofort wieder steil bis fast zur ursprünglichen Höhe an. Damit ist also die erhöhte Affinität und Reaktionsfähigkeit der Receptoren infolge der ersten Einwirkung bewiesen. Wenn wir uns dies vor Augen halten, so wird es uns dann nicht wundern, dass die Affinität der Gewebsreceptoren krankhaft so gesteigert werden kann, dass sie die Affinität der im Blute frei kreisenden Receptoren übersteigt, und dass also unter diesen Umständen ein Tier, das Antitoxin im Blute hat, trotzdem noch erkranken kann. Ja, ein gewisses Uebergewicht der Affinität der Gewebsreceptoren bei Tieren, die in der Immunisierung stehen, gegenüber den Blutreceptoren muss die Regel sein. Denn sonst wäre es nicht möglich, durch Giftquantitäten, die theoretisch von dem im Blute vorhandenen Antitoxin vollständig neutralisiert werden müssten, trotzdem eine Steigerung der Immunität zu erhalten, wie dies aus den Versuchen von Salomonsen und Madsen, von Dzierzgowski und Eisenberg, von Forssmann und Lundström hervorgeht.

Wenn wir diese experimentell festgestellten Tatsachen festhalten, so ist es klar, dass die infolge der Gifteinwirkung an den empfänglichen Zellen vorhandenen überschüssigen und mit einer erhöhten Affinität ausgestatteten Zellreceptoren ein Uebergewicht in der Affinität gegenüber den bereits abgestossenen im Blute cirkulierenden besitzen, eine Ansicht, die auch bereits von Cobett und Kretz ausgesprochen wurde. Damit stimmen auch die Experimente von Kretz überein, der nachweisen konnte, dass überempfindliche Tiere auf die Injektion von ganz neutralen, ja sogar übercompensierten Toxin-Antitoxin-Gemischen mit Antitoxinproduktion reagieren, währenddem diese für andere normal empfindliche Tiere keinerlei Wirkung ausüben. Die Affinität der Gewebsreceptoren kann offenbar individuell schwanken, so dass es uns nicht Wunder nehmen kann, dass in dieser Beziehung verschiedene Autoren verschiedene Resultate erhalten haben. Ob es sich nun bei der reaktionsauslösenden

Bindung um eine chemische Bindung an die Seitenketten, wie dies Ehrlich annimmt, oder ob es sich dabei, wie Landsteiner annimmt, um den Eintritt des Toxins in ein im Gleichgewicht befindliches System handelt, das dadurch gestört und nun durch Regeneration sein Gleichgewicht wieder herstellen will, glaube ich, ist von nicht sehr einschneidender Bedeutung. Jedenfalls müssen wir unbedingt annehmen, dass die Bildung der aktiven Substanzen im Serum das Produkt einer biologischen Reaktion ist und nicht etwa auf irgend einer Umwandlung der eingespritzten Toxine und Bakterienprodukte besteht. Abgesehen von den bereits von Bordet in seinem Referate angegebenen Gründen, scheinen mir insbesondere folgende Erwägungen mit der Annahme, dass die aktiven Substanzen im Serum einfach aus einer Modifikation des injicierten Materials entstehen, durchaus unvereinbar zu sein und sich nur durch das Auftreten einer biologischen Reaktion erklären zu lassen. Es ist nämlich die Menge der Bakteriensubstanzen, die wir zur Erzielung eines Serums haben müssen, sehr verschieden, je nachdem wir die Substanzen einbringen. Bleiben wir beim Beispiele der Cholera. Zur Erzielung ein und derselben Menge aktiver Substanzen im Serum bedürfen wir von lebender Cholera, direkt in das Blut eingeführt, die geringste Menge; von der schonendst abgetöteten Cholera brauchen wir schon bedeutend grössere Mengen; subcutan eingeführt brauchen wir von lebenden mehr, wie wenn wir intravenös geben, und am meisten müssen wir anwenden von abgetöteter Cholerakultur subcutan. Die Differenz zwischen der lebenden und der abgetöteten Kultur, die eigentlich auffallend ist, wenn wir bedenken, dass auch die lebend ins Blut eingespritzte Kultur sehr rasch abgetötet wird, wird uns klar, wenn wir vergleichende Bindungsversuche machen, wie ich sie durch Strong habe ausführen lassen. Wir können dann nachweisen, dass die durch Chloroformdämpfe abgetöteten Choleravibrionen nur mehr $^1/_{10}$ von dem Bindungsvermögen besitzen wie die lebenden, also auch hier sehen wir wieder vollständige Uebereinstimmung des Experimentes *in vitro* und *in vivo* mit den Erfordernissen der Seitenkettentheorie. Der Unterschied zwischen intravenöser und subcutaner Injektion wird uns klar nach dem, was ich oben auseinandergesetzt habe. Wir wissen durch die Untersuchungen von Pfeiffer und Marx und mir, dass die haptophoren Gruppen der Cholera ihre Receptoren in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsensystem besitzen. Nach meinen obigen Auseinandersetzungen ist der immunitätsauslösende Reiz um so grösser, je mehr bindende Gruppen in der Zeiteinheit auf einmal an die Zellreceptoren herantreten. Das ist in idealster Weise bei der direkten Einführung in die Blutbahn erzielt.

Alle diese quantitativen Unterschiede also, die wir nachweisen können, lassen sich mit dem Auslösen einer biologische Reaktion erklären, für welche die ersten Erfordernisse die specifische Bindung und der Reiz sind. Sie liessen sich aber nicht erklären bei der Annahme des Entstehens der Antikörper aus einer einfachen Modifikation der eingespritzten Infectionsstoffe.

Zum Schlusse bleibt mir noch ein Punkt zu erwähnen. Es ist dies die Frage, ob die homologen Antikörper sich anders im Organismus verhalten als die heterologen. Diese Frage wurde besonders von Behring, Ransom und Kitashima bearbeitet, und diese Autoren kommen nach ihren Versuchen bei Diphtherie zum Schlusse, dass die homologen Antikörper, also z. B. Immunserum, vom Pferde stammend, sich im Pferde monatelang, also ungleich viel länger halten als ein Blutserum, das vom fremden Tiere stammt. Mit der Annahme von Pfeiffer, dass die Amboceptoren im fremden Organismus Antiamboceptoren bilden und also an die Zellen des fremden Organismus verankert werden können, stände dieser Befund in gutem Einklang. Es hat nun Schütze in meinem Laboratorium diese Frage quantitativ bearbeitet und zwar mit Choleraserum. Es wurden Kaninchen, Meerschweinchen und Ziegen gegen Cholera immunisiert und das Serum dieser drei Tierarten dann in Bezug auf die Dauer seines Verbleibens im Meerschweinchenorganismus geprüft. Es stellte sich dabei heraus, dass die Meerschweinchen-Amboceptoren, also die homologen Amboceptoren im Meerschweinchenorganismus circa dreimal so lange verweilen. Währenddem die heterologen nach circa 10 Tagen ausgeschieden waren, war von der gleichen Menge homologen nach 4 Wochen der letzte Rest verschwunden. Ich glaube, dass diese immerhin geringen Zeitunterschiede noch gut damit zu erklären sind, dass das homologe eigene Serum nicht so sehr als Fremdkörper vom Organismus behandelt wird wie ein heterologes Serum, und dass wir nicht nötig haben, an diese Zeitdifferenz allzu weitgehende allgemeine Folgerungen anzuschliessen. Jedenfalls beweist dieser Versuch, dass der Behring-Ransom'sche Befund an Pferden nicht ohne weiteres auf andere Bakterienarten und andere Tiere übertragen werden darf.

Schlussfolgerungen.

Wenn ich mich, am Schlusse meines Referates angelangt nummehr resumieren und die Fragen der Themas beantworten soll, so komme ich zu folgendem Schlusse :

1. Die specifischen aktiven Substanzen des Immunserums sind das Product einer Reaktion gewisser Zellcomplexe;

2. Diese Reaktion kommt dadurch zu Stande, dass der zur Immunisierung verwendete Ausgangskörper an die reagierenden Zellen fest gebunden wird und dabei einen bestimmten Reiz auslöst;

3. Die Matrix der activen specifischen Substanzen können nur solche Zellen bilden, welche im Stande sind, den Ausgangskörper zu binden. Diese Zellen müssen nicht die gleichen sein, wie jene auf welche der Infectionsstoff seine specifisch krankmachende Wirkung ausübt;

4. Das biologische Verhalten von Stoffen, gegen die wir specifische Substanzen im Serum erzielen können, einerseits zu ihrem specifischen Gegenstoff im Immunserum, andererseits zu gewissen Zellen im lebenden Organismus ist ein so übereinstimmendes, so weit es bisher der Untersuchung zugänglich ist, dass es für die Ansicht spricht, beide seien identisch;

5. Betreffs der Wirkung der specifischen aktiven Immunstoffe müssen wir unterscheiden zwischen antitoxischen und nicht antitoxischen Sera.

Conclusions.

Si, arrivé à la fin de mon rapport, je me résume enfin et s'il faut répondre aux questions découlant du thème, j'en tire les conclusions suivantes :

1° Les substances actives spécifiques de l'immunsérum sont le produit d'une réaction de certains complexes cellulaires;

2° La cause de cette réaction réside en ce que le corps employé à l'immunisation s'unit à la cellule et provoque ainsi une excitation particulière;

3° Seules, les cellules capables de se combiner à ce corps peuvent être les sources des substances actives spécifiques. Ces cellules ne sont pas nécessairement celles qui subissent l'influence pathogène spécifique du produit infectieux;

4° Les rapports biologiques des produits contre lesquels nous pouvons obtenir des substances spécifiques dans le sérum, d'une part avec leur anticorps spécifique du sérum, d'autre part avec certaines cellules dans l'organisme vivant, sont tellement analogues et concordants, que ce fait plaide pour la thèse que les deux sont identiques;

5° Pour ce qui concerne l'action des immuncorps spécifiques, il est nécessaire de distinguer les sérums antitoxiques et non antitoxiques.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Deuxième question. — *Quelles sont les meilleures méthodes pour mesurer l'activité des sérums?*

Rapport présenté par M. le professeur Dr EHRLICH,
de Francfort-sur-Mein

Die Wertbestimmung der Heilsera, soweit ich sie hier auseinander zu setzen habe, ist in erster Linie nur für die engeren Kreise, welche sich von Amtswegen mit der Bewertung der verschiedenen Heilsera zu befassen haben, von Interesse. Denn es handelt sich hier im Wesentlichen um rein technische Massnahmen, deren Ausarbeitung zwar von theoretischen Gesichtspunkten geleitet ist, die aber rein praktischen Zwecken dienen und deshalb möglichst unabhängig von den noch in Discussion stehenden Punkten der Theorie bleiben sollen.

Das, was ich Ihnen heute vorzutragen habe, ist vor allem das Resultat meiner eignen prüfungstechnischen Erfahrungen und der Untersuchungen, die von mir und meinen bewährten Mitarbeitern, den verdienten Leitern der prüfungstechnischen Abteilung des königlich preussischen Instituts für experimentelle Therapie (vormals Herr Geheimrath Dönitz, jetzt Herr Professor Marx), vorgenommen worden sind. Unsere Erfahrungen beziehen sich besonders auf zwei antitoxische Sera, das Diphtherie-Heilserum und das Tetanus-Heilserum, und auf drei bakterizide Sera, das Serum gegen den Schweinerotlauf, das neuerdings nach den Angaben von Wassermann-Ostertag hergestellte polyvalente Schweineseuchenserum und das Sobernheim'sche Milzbrandserum.

Die Messung der rein antitoxischen Funktion stellt im allgemeinen nach dem jetzigen Stande der Prüfungstechnik, wie er in Anschluss an Behring's grosse Entdeckung in mehr als zehnjähriger Arbeit erreicht worden ist, eine nicht allzu schwierige Aufgabe dar. Die erste Bedingung

bildet die Anwendung einer Tierspecies von genügend konstanter Resistenz den betreffenden Toxinen gegenüber, wie wir sie für das Diphtheriegift im Meerschweinchen, für das Tetanusgift in der Maus besitzen. Ferner ist vor allem die möglichste Constanz der zu Vergleichen dienenden Massstäbe, des Standardserums einerseits und des Standardgiftes andererseits, Hauptbedingung einer zuverlässigen Prüfungsmethode.

Viel schwieriger und complizierter gestalten sich die Aufgaben der Prüfungstechnik dagegen bei der Bewertung baktericider Sera. Die theoretische Forschung hat uns hier erst zu einem Einblick in die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der Substanzen geführt, welche ein durch Injektion mit Bakterien erhaltenes Immunserum enthalten kann. Die Bakterienzelle erweist sich als der Träger von ausserordentlich vielen Gruppen (Receptoren) von verschiedener biologischer Dignität, denen wiederum in dem Immunserum verschiedene, auf jede einzelne Gruppe abgestimmte Antikörper entsprechen. Wir dürfen annehmen, dass mit den bekannten Agglutininen, bakteriolytischen Amboceptoren, Präcipitinen, Antitoxinen, Antifermenten die Mannigfaltigkeit dieser Reaktionsprodukte noch keineswegs erschöpft ist. Ein Teil dieser Reaktionsprodukte, wie dies besonders für die Agglutinine, im Gegensatze zu den ursprünglichen Anschauungen jetzt feststeht, besitzt wohl für die Bekämpfung des Infektionserregers keine Bedeutung. Hier prävalieren die baktericiden Substanzen, die zum Teil als Amboceptoren durch Verankerung an die lebende Bakterienzelle und durch Bindung des Complementes, zum Teil aber, wie das bei den Streptococcensera möglicherweise der Fall ist, nach einem noch nicht klargestellten Modus wirken, bei dem vielleicht die Interferenz lebender Zellen und der in ihnen enthaltenen aktivierenden Substanzen (Endo-Complemente) eine Rolle spielt. Hierzu kommt noch als ein weiteres komplizierendes Moment die Multiplicität der Amboceptoren, die nach Art und relativer Menge in einem auf eine bestimmte Bakteriengattung eingestellten Immunserum in erheblichstem Masse schwanken können. Die einzelnen Varietäten einer Bakterienart gewinnen hier eine besondere Bedeutung durch die Differenzen ihres Receptoren-Apparates, wie dies besonders bei den Streptococcen und bei den Bacillen der Schweineseuche der Fall zu sein scheint. Immunisiert man ein Tier mit einer bestimmten Race, so wird das entstehende Immunserum eine dem Receptorenapparat der Ausgangskultur entsprechende Zusammensetzung haben und daher bei einer Infektion mit der nämlichen Bakterien-Race wirksam sein. Der Einfluss desselben Serums auf andere Racen der gleichen Bakterienart, deren Receptorenapparat erhebliche Abweichungen zeigt, wird dagegen ein geringer sein oder ganz

fehlen. Man hat diesem Umstande, der natürlich für die Herstellung der Heilsera ein ausserordentlich ungünstiges Moment bildet, auf zwei verschiedene Arten zu begegnen gesucht.

Man versuchte zunächst die Herstellung polyvalenter Sera nach dem Vorgang von Denys beim Streptococcenserum, indem man einem und demselben Tier verschiedenartige Bakterienstämme derselben Art injizierte und so ein Immunserum erzielte, welches gleichzeitig gegen diese verschiedenen Stämme schützte. Auch das polyvalente Schweineseuchenserum wird nach demselben Prinzip hergestellt. Ein anderer Weg war der, einen einzigen Bakterienstamm zur Immunisierung auszuwählen, dessen Receptorenapparat einen besonders geeigneten Typus zu bilden schien, ein Prinzip, das in dem von Marmorek im Institut Pasteur und von Aronson in Deutschland erzeugten Streptococcenserum seinen Ausdruck findet.

Es ist nun selbstverständlich, dass die Prüfung solcher baktericider Sera nicht mit einer einzigen Bakterienrace, sondern gleichzeitig mit verschiedenen Stämmen zu erfolgen hat. Dieser Umstand bedeutet natürlich eine erhebliche Erschwerung des Prüfungsverfahrens.

Eine weitere bedeutende Komplikation, die sowohl bei der Anwendung der baktericiden Sera in der Praxis, als auch für die Prüfungstechnik von sehr grosser Wichtigkeit ist, beruht auf dem eigentümlichen Mechanismus der Wirkung der baktericiden Amboceptoren, die ja als solche keine abtötende Wirkung auf die Bakterien ausüben, sondern nur die Vermittler für die im normalen Serum vorhandenen Complemente bilden, welche also das eigentliche baktericide Agens darstellen. Ueber die im Einzelfalle disponiblen Complemente, ihre Menge und ihre Lokalisation, die ja nicht notwendig nur auf das Serum beschränkt ist, sind genügende wissenschaftliche Erfahrungen noch nicht gesammelt worden und das Einzige, was man im Sinne einer berechtigten Teleologie erwarten kann, ist, dass diejenige Species, welche die Amboceptoren hervorgebracht hat, auch die für dieselben passenden Complemente besitzt. Ob aber auch eine bestimmte fremde Tierspecies imstande sein wird, das von einer andern Tierart gewonnene Immunserum zu kompletieren, ist *a priori* nicht vorauszusagen. Bei dem Serum gegen den Schweinerotlauf, das von Pferden gewonnen wird, bei Schweinen zur Anwendung gelangt und an Mäusen geprüft wird, ist dies offenbar für diese drei Tierspecies der Fall, so dass weder bei der praktischen Anwendung noch bei der Prüfung des Serums sich irgend welche Schwierigkeiten aus dem Complementmangel ergeben. Im Gegensatze hierzu sind Versuche mit dem Milzbrandserum, welches vom Hammel gewonnen ist und diese Tierspecies auch gegen die Infektion in befriedigender

Weise schützt, mit kleinen Versuchstieren, Meerschweinchen, Mäusen, Kaninchen, durchaus unsicher und setzen der Ausarbeitung einer Prüfungsmethode die grössten Schwierigkeiten entgegen. Führt man solche Versuche mit abgestuften Mengen Serums aus, so bleibt mitten in der Versuchsreihe das eine oder andere Tier am Leben, während die Tiere, welche mehr oder weniger Serum erhalten haben, der Infektion erliegen. Es ist also hier die completierende Funktion des Organismus eine individuell schwankende. Daraus geht hervor, dass die Bewertung der baktericiden Sera in allgemeinen nur möglich ist, wenn es gelingt, zur Prüfung eine Tierspecies aufzufinden, die in Bezug auf die Completierungsfähigkeit gegenüber dem betreffenden Serum von genügender Constanz ist.

In gewissen Fällen kann man durch möglichst vollkommene Ausnutzung der completierenden Leistungen des Organismus, indem man grössere Intervalle zwischen der Serum-Injektion und der Infektion vergehen lässt und die Injektion der Bacterien intraperitoneal vornimmt, zu gleichmässigen Resultatengelangen. Dieses ist der Fall bei dem von Marx ausgearbeiteten Prüfungsverfahren für Schweine-Rotlauf und Schweineseuche.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Wertbestimmung baktericider Sera beruht auf der Inconstanz in der Virulenz der angewandten Bakterienkulturen. Wenn auch Sorgfalt darauf verwandt wird, durch häufige Ueberimpfung und vor allem durch Tierpassagen eine gleichbleibende Virulenz der Kulturen aufrecht zu erhalten, so zeigen sich doch immer wieder Fälle, in denen die Aufgabe, die Kulturen jahrelang bei constanter Virulenz zu erhalten, nicht mit Sicherheit durchzuführen ist. So wird z. B. bei der Prüfung des Rotlaufserums gefordert, dass die mit einer bestimmten Kulturmenge geimpfte, zur Controlle dienende Maus binnen 48 Stunden erliegt; wir haben uns aber davon überzeugt, dass eine Kultur, die dieser Forderung annähernd entspricht, nichtsdestoweniger eine erhebliche Abschwächung erfahren haben kann. So haben wir gesehen, dass ein bestimmtes, als Standardserum dienendes Rotlaufserum, welches lange Zeit in der Quantität von 0.01 ccm. gegen unsere Rotlaufkultur schützte, später schon in einer zehnfach geringeren Menge, 0.001 ccm., gegen dieselbe, anscheinend in ihrer Virulenz kaum geänderte Kultur, wirkte. Wir sehen also, dass die Resistenz gegenüber dem Schutzserum einen viel feineren Massstab bietet, als der immerhin sehr grobe Termin des Todeseintritts nach erfolgter Infection. Wir haben in dem Standardserum ein Mittel, Abschwächungen der Kultur jederzeit zu erkennen und auch die Bewertung eines Serums vorzunehmen, wenn die Kultur inzwischen ihre Virulenz teilweise eingebüsst

hat. Zu diesem Behufe werden immer zwei Prüfungsreihen angestellt. Die eine Reihe wird mit dem Standardserum ausgeführt; sie giebt die Menge des Standardserums an, welche gegen die gewählte Infektion schützt. Die zweite Reihe wird mit dem zur Prüfung eingesandten Serum vorgenommen und giebt im Vergleich mit der Standardreihe sofort Aufschluss über den Wert des betreffenden Serums.

Die ganze Prüfungstechnik geht davon aus, dass man einen beliebig gewählten Serum-Massstab zur Verfügung hat, den man durch geeignete Massnahmen unveränderlich hält. Es ist diese allerwichtigste Aufgabe gelöst durch die von mir eingeführten Vacuum-Apparate, von denen Sie Modelle in der Ausstellung sehen können. Es wird zu diesem Behufe eine bestimmte Menge Trockenserums in ein Röhrensystem eingeschlossen, dessen einer Schenkel Phosphorsäureanhydrit enthält und welches dann mit einer Quecksilberpumpe zur Kathoden-Leere evacuiert wird. Unter dem Einflusse des Vacuums wird das Wasser, welches in den Trockensera bis zu 10 % enthalten ist, schnell durch das Phosphorsäureanhydrit absorbiert und befindet sich dann das Serum unter Bedingungen, die für die Conservierung die geeignetsten sind, nämlich Entfernung des Wassers und des Sauerstoffes. Das die Apparate natürlich im Dunkeln aufgehoben werden, ist selbstverständlich, um den schädigenden Einfluss des Lichtes abzuwehren. Wir selbst halten unsere Apparate (wohl überflüssiger Weise) noch in einem Kühlapparat bei — 5 Grad.

Es hat sich nun gezeigt, dass unter diesen Umständen das Diphtherieserum, das zuerst nach dieser Methode behandelt wurde, sich binnen eines Zeitraumes von 8 Jahren vollkommen unverändert gehalten hat. Die nächste Frage, die ich mir vorlegte, war die, ob es vielleicht vorteilhaft wäre, dieses Apparaten-System, nachdem bei gewöhnlicher Temperatur das Wasser absorbiert war, noch erhöhten Temperaturen auszusetzen. In der That lässt sich nachweisen, dass solche Vacuum-Apparate, wenn sie monatelang bei Zimmertemperatur gestanden haben, noch geringe Mengen Wasser an die Phosphorsäure abgeben, wenn sie in erhöhten Temperaturen (50 Grad, etc.) gebraucht werden. Ich habe nun die Versuche derart angestellt, dass ich von einer bestimmten Charge [1] einen Teil der Vacuum-Apparate von dem Phosphorsäure-Teil abschmolz, den andern in Verbindung mit der Phosphorsäure liess, und dass ich diese beiden Systeme auf successive 40, 50, 60, 70 Grad erwärmte. Es hat sich hierbei wider Erwarten herausgestellt, dass das

[1] Das verwendete Serum enhielt eine geringe Menge Formol, die so ausprobiert war, dass sie keine Coagulation des Serums hervorbrachte.

Serum in dem Apparaten, die in Verbindung mit der Phosphorsäure geblieben waren, in denen also eine nachträgliche absolute Entwässerung stattgefunden hatte, eher und schneller durch die Wärme coaguliert wurde, als in den primär abgeschmolzenen Röhrchen, in denen noch minimale Spuren von Wasser enthalten waren. Es scheint also, dass die Entfernung des chemisch gebundenen Wassers, wie dies durch die Anwendung der Hitze ermöglicht war, nur von Nachteil für die Conservierung ist und empfiehlt es sich daher, den von mir ursprünglich gewählten Modus vollkommen beizubehalten.

Sehr interessant waren die Beobachtungen, die ich an 2 Sera machen konnte. In dem einen Falle handelte es sich um ein Tetanusserum, das mir in Glasflaschen verpackt übersandt wurde. Ein Teil der Fläschchen blieb in der Originalverpackung stehen, während ein anderer Teil in Vacuum-Apparate überführt wurde. Es stellte sich nun heraus, dass das Serum, welches in der Originalverpackung verblieben war, im Laufe einiger Monate vollkommen unlöslich geworden war, während das in den Vacuum-Apparat eingeschlossene Serum seine ursprüngliche Löslichkeit auch heute noch konserviert hat Dieses Faktum ist nur so zu erklären, dass das betreffende Tetanusserum irgend eine Beimengung, sei es zufälliger oder absichtlicher Weise, erhalten hatte, die die Coagulation des Serums bedingte. Die Haltbarkeit im Vacuum-Apparat beweist aber, dass es ausschliesslich die Anwesenheit des Wassers war, durch die dieser schädliche Effekt vermittelt wurde. Aber nicht in allen Fällen gelingt es, durch die Wasserentziehung die Zersetzung des Serums durch fremde Substanzen zu verhindern. So haben wir ein einziges Mal bei einem Diphtherieserum die Erfahrung machen müssen, dass dasselbe, in regelrechter Weise in Vacuum-Röhrchen eingeführt, einer Zersetzung anheim fiel. Dies Serum bewahrte ungefähr ein Jahr lang genau seinen anfänglichen Wert und seine Löslichkeit, wurde aber dann in den nächsten Monaten schwerer löslich und verlor successive 20-30 Prozent seines Antitoxinwertes. Nach meinen Untersuchungen ist es mir absolut sicher, dass diese Zerstörung des Serums nur durch eine in dasselbe hineingeratene fremdartige Substanz bedingt sein kann. Es ergiebt sich daraus die Regel, dass man für Standardzwecke nur solche native Sera benutzen darf, denen keinerlei chemische Zusätze beim Trocknen hinzugefügt worden sind. Unter diesen Umständen ist dann aber die Haltbarkeit des Serums eine absolute und es ist die Möglichkeit, den Massstab Jahre und Jahrzehnte lang zu erhalten, gegeben.

Ich möchte nun zum Schluss einiges über die Bewertung der antitoxischen Sera noch anführen, zunächst die des Tetanusserums, wie sie in Uebereinstimmung mit dem Institut für experimentelle Therapie in

Marburg ausgeführt wird. Die Untersuchung desselben ist insofern eine schwierige, als das Vereinigungsbestreben von Tetanus-Toxin und Antitoxin ein sehr geringes ist und daher die Menge des entstehenden neutralen Produktes in ziemlich hohem Masse von der Zeit der Digestion der beiden Componenten und deren Verdünnungsgrad abhängt. Es ist daher notwendig, stets unter denselben Bedingungen zu arbeiten und vor allem gleichzeitig eine Controlle mit dem Standardserum anzustellen. Die Prüfung erfolgt in der Weise, dass von einem im Vacuum-Röhrchen aufbewahrten Standardserum eine bestimmte Verdünnung angefertigt wird und zugleich die entsprechende Verdünnung, wie sie sich aus den Angaben der Fabrik über die Stärke des zur Prüfung eingesandten Serums ergiebt, von dem zu prüfenden Serum vorgenommen wird. In entsprechender Weise wird eine Giftlösung hergestellt, indem das wegen seiner Zersetzlichkeit gleichfalls im Vacuum-Röhrchen aufbewahrte Tetanusgift in physiologischer Kochsalzlösung gelöst wird.

Nun werden Mischungen von Gift und Serum hergestellt, und zwar einerseits von dem Standardserum, andererseits von den zu bewertenden neuen Serum. Im Ganzen werden gewöhnlich 6 verschiedene Mischungen benutzt, die so gewählt sind, dass voraussichtlich alle Phasen, akuter Tod, Krankheit und Intaktbleiben des Versuchstieres, erreicht sind. Die Gemische bleiben eine halbe Stunde bei Zimmer-Temperatur stehen. Die Versuchsresultate mit den entsprechenden Mischungen des Standardserums und des neuen Serums müssen genau zusammenfallen. Ist das zu prüfende Serum schwächer als den Angaben entspricht, so tritt eine entsprechende Verschiebung der Versuchsresultate ein, aus der man ohne weiteres die Differenz in der Stärke des Standardserums und des zu prüfenden Serums berechnen kann.

Die Prüfung des Diphtherie-Serums gestaltet sich nach langen, mühevollen Vorarbeiten heute einfacher. Sie ist so genau beschrieben, und wird in ganz übereinstimender Weise so allgemein angewandt, dass ich hier auf eine ausführliche Besprechung derselben verzichten kann.

Die Immunitätseinheit, die eine empirisch gewonnene Grösse darstellt, hat inzwischen eine erhöhte theoretische Bedeutung gewonnen, indem ich den Nachweis erbracht habe, dass dieselbe von einem idealen Reingift, d. h. einem solchen, das nur Toxin-Moleküle, aber keine Toxoid-Moleküle enthätt, eine Menge neutralisieren kann, die genau 200 tötlichen Dosen entspricht. Aus diesen Untersuchungen geht vor allem die Möglichkeit hervor, den Massstab für die Bewertung des Diphtherie-Heilserums zu reproducieren, auch wenn der jetzt vorhandene, was ja nicht anzunehmen ist, verloren gehen sollte.

Besonders erfreulich war es mir, dass eine Differenz bezüglich der Prüfung des Diphtherie-Heilserums, welche zwischen dem Institut Pasteur und dem Frankfurter Institut bestand, inzwischen vollkommen beigelegt ist, indem jetzt auch Professor Roux und Dr. Martin mit mir annehmen, dass es nur ein einziges Diphtherieantitoxin giebt, dessen präventiver Wert und Heilwert durch den Mischungsversuch genau bestimmt werden kann. Die neueren Untersuchungen von Roux und Martin weisen allerdings darauf hin, dass sich ausser dem Antitoxin auch noch bactericide Substanzen im Diphtherieserum vorfinden können, die geeignet sind, Infectionen mit lebenden Bakterien zu bekämpfen. Besonders bei solchen Pferden die jahrelang mit Diphtherietoxin vorbehandelt waren, das ja aus den Bakterienleibern gelöste Produkte enthält, scheinen sich diese bactericiden Substanzen zu finden. Derartige Sera können demnach bei der Prüfung mit lebenden Culturen eine weit höhere Schutzkraft ausüben, als dem Antitoxingehalt entspricht. Der Correferent, Herr Dr. Martin, wird eingehend über diese wichtige Frage berichten und Ihnen einen Vorschlag unterbreiten, eine Commission zur Prüfung dieser Frage einzusetzen, ein Vorschlag, dem ich nur auf das wärmste beistimmen kann.

P. W. — 11176.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES

Troisième question. — *De la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

Rapport présenté par M. le Dr P. AASER,
Médecin en chef, à Christiania.

En 1892, M. Behring avait déjà préconisé le sérum antidiphtérique comme un remède prophylactique contre la diphtérie. C'était surtout sur le fait que l'injection du serum procure très vite l'immunité qu'il fondait l'opinion que le traitement préventif se montrerait à l'avenir plus efficace que la vaccination contre la variole, lorsque celle-ci est employée chez des individus qui, sous l'influence d'une épidémie, sont déjà exposés à l'infection.

Les injections préventives seraient donc d'une grande importance pour les familles où un enfant souffre de la diphtérie et où les autres enfants, en conséquence, risquent d'être atteints de la même maladie.

Dix années ont passé depuis cette époque, sans que le remède ait obtenu une application très étendue.

M. Netter a, dans la littérature sur cette matière jusqu'en 1901, trouvé que le nombre des injections préventives montait à environ 34,000. Ce nombre, comparé aux applications du sérum au point de vue curatif, est très minime.

On ne peut donc pas être surpris que le sérum antidiphtérique en Norvège ait été relativement peu employé comme remède prophylactique.

Dans nos arrondissements pauvres, le prix élevé du sérum a partiellement empêché une application répandue des injections préventives.

Ajoutez à cela que beaucoup de personnes se font scrupule d'injecter le sérum par crainte de mauvaises conséquences de cette médication.

En parcourant ce qui est écrit sur cette matière, et en lisant le *Rapport*

sur l'état sanitaire et médical en Norvège pour les années 1895-1901, ai que nos journaux médicaux, nous trouvons des publications inté santes dont je donnerai ci-dessous un résumé.

1895

De l'Ytre Fosen, M. Smith, médecin cantonal, a communiqué qu'i réussi à empêcher la propagation de la maladie par les injections pr ventives chez sept personnes qui ne la contractèrent pas.

M. Jansen, médecin en Nordre Vaedres, a fait aussi plusieurs fois d injections prophylactiques, et toujours avec de bons résultats.

Dans la ville de Christianssand, l'antitoxine est employée comme remède prophylactique pendant la dernière partie de l'année 1895.

De l'Alsterdhoug, M. Lund, médecin cantonal, a communiqué qu'a cun cas de diphtérie ne s'est présenté après les injections préventives sérum.

Dans la Surendal, M. Selmer a pratiqué, avec de bons résultats, injections prophylactiques, dans les familles où la diphtérie avait at qué un enfant.

M. Hoffmann écrit que le sérum est aussi employé comme remède pr phylactique dans l'Orkedal et qu'il n'a jamais observé la diphtérie cl des enfants injectés par le sérum.

Dans trois familles, M. Schiörn, médecin cantonal du Gildeskaal traité dans chacune un enfant atteint de la diphtérie. Aux autres enfan il a donné du sérum et ils ont tous évité la maladie.

Dans le Folden, Nordland, une femme et son enfant étaient attei par la diphtérie. Le médecin cantonal, M. Nissen, traita le père et trois autres enfants par l'injection préventive du sérum avec de bo résultats, quoique l'isolement fût tout à fait impossible.

M. Oxhalm a employé le sérum en injections prophylactiques da quatre cas de diphtérie. Aucun d'eux n'est tombé malade.

1896

H. Hoffmann a aussi, cette année-là, fait des injections fréquent apparemment avec des résultats satisfaisants. C'était surtout dans maisons pauvres, où il ne pouvait point, ou très difficilement, pratiq l'isolement.

Dans le Gildeskaal, M. Selmer a employé le sérum non seulement cl tous ceux qui souffraient de la diphtérie, mais souvent encore com moyen prophylactique.

Dans une maison, où les circonstances locales étaient aussi malheureuses que possible, trois enfants contractèrent la maladie. Les autres enfants de la famille furent traités par le sérum, sauf une fille, âgée de plus de 15 ans, qui ne fut pas injectée avec l'antitoxine, parce qu'il n'y en avait plus. Elle tomba malade de la diphtérie, tandis que tous les autres enfants restèrent sains.

De la ville de Tromsó, M. Halnsbor nous fait connaître qu'en 1896, il a employé le sérum comme prophylactique sur une grande échelle et avec de bons résultats. L'effet, cependant, paraîtrait se perdre après trois à quatre semaines.

1897

M. Heitmann, médecin cantonal de l'Ytre Sóndherdland, écrit dans son rapport sur l'état sanitaire que le sérum est très souvent employé comme préventif et qu'il n'est jamais arrivé que ceux qui en ont préalablement reçu soient atteints de la maladie. Il a même observé plusieurs fois que, dans des familles où quelques enfants étaient soumis au traitement préventif tandis que les autres n'avaient pas été injectés, ces derniers seulement sont tombés malades.

M. Hoffmann, dans l'Orkedal, a aussi, cette année, fait des injections prophylactiques dans des logements pauvres et exigus, où il ne pouvait pas exiger un isolement efficace. Le résultat en fut toujours bon.

Du département de la Tromsó, il ressort en toute évidence que la mortalité par diphtérie, grâce aux injections curatives et *préventives*, a beaucoup diminué.

M. Paus, médecin dans le Finmarken, a fait des injections préventives avec un succès décisif.

Du Sóndre Valdres, M. Lauge, médecin cantonal, relate des expériences très intéressantes. « Le 5 avril, on m'envoya chercher pour S. Niels, âgé de 18 ans. Il était tombé malade trois jours auparavant. Le 7 avril seulement, il me fut permis de lui injecter deux flacons de sérum, mais à cette époque la maladie était si avancée que je ne pus donner au père que peu d'espoir. En effet, le garçon mourut. Le 10 avril, un autre fils, Bendik, âgé de 14 ans, contracta la diphtérie, et alors le riche paysan se décida enfin à faire la dépense de l'injection du sérum non seulement sur Bendik, mais aussi sur les autres enfants : Ocaf, 1 an; Kunt, 6 ans; Anna, 8 ans; Ole, 10 ans; Marit, 12 ans, et Barbro, 20 ans. Bendik reçut un flacon de sérum; les autres reçurent chacun la moitié d'un flacon. Bendik guérit très vite et tous les autres restèrent sains, quoique non isolés et quoique la propreté ne régnât point dans la maison. »

1898

Selon le rapport de M. Hoffmann, l'opinion sur l'efficacité du sérum comme remède prophylactique différait, cette année, beaucoup entre les médecins de l'Orkedalen.

Le médecin du canton de Skjervé employait les injections préventives sur une grande échelle, parce que la plupart des malades demeuraient trop loin du médecin. Cependant, il ne relate pas le résultat de cette mesure de précaution.

1899

Le médecin cantonal, M. Olsen, assembla à l'Ytre Nordfjord dix-sept enfants d'un village, pour les examiner et pour leur donner du sérum prophylactique. Parmi eux, il n'observa plus tard aucun cas de diphtérie; mais pendant l'été, deux autres enfants moururent de cette maladie dans le même village.

Dans le Valdres, M. Lange a aussi, en 1899, employé les injections préventives. Il écrit à ce sujet le rapport suivant :

« Pendant le mois d'avril, deux petits enfants moururent de la diphtérie dans une famille. Leurs quatre frères et sœurs, tous âgés de moins de 15 ans, reçurent chacun un demi-flacon du sérum prophylactique. Aucun d'eux ne tomba malade, quoique la maison fût dans un état de malpropreté repoussant. Environ dix jours après, trois enfants furent atteints dans le même village, parce que leur mère avait été présente à la mort des enfants de son voisin. Le médecin les injecta avec du sérum et leurs quatre frères, qui n'avaient pas encore 15 ans, reçurent des injections préventives. Dans une troisième maison voisine, d'où l'on était aussi venu voir les premiers malades, trois enfants furent immunisés par le sérum. Aucun d'eux ne tomba malade, quoique la mère, à laquelle le médecin n'avait pas pensé, fût contaminée et, pendant sa maladie, fût obligée de soigner ses enfants. »

Dans le mois d'octobre, M. Lange traita un enfant qui se mourait de la diphtérie. Aux cinq autres enfants de la famille, il avait donné du sérum et ils ne contractèrent pas la maladie. Ils étaient isolés, mais, avant l'arrivée du médecin, ils avaient logé dans la même chambre que le malade.

1900

Du Sandre Midzherdland, M. Krüger relate qu'il a employé les injections préventives dans beaucoup de cas. Dans son rapport sur l'état

sanitaire et médical pour cette année-là, il n'a pas donné de renseignements sur le résultat de cette méthode, mais, dans une lettre particulière, il a écrit à ce sujet : « Depuis 1900, j'ai injecté plus de cent-cinquante personnes pour les rendre réfractaires à la diphtérie. Avant cette époque, j'ai aussi pratiqué de telles injections, mais moins régulièrement. Des cent-cinquante individus qui sont préalablement immunisés avec le sérum antidiphtérique, 3 p. c. tout au plus ont contracté la maladie. Le traitement prophylactique que j'ai employé dans tous les cas où je l'ai trouvé urgent me semble avoir une action favorable contre la diphtérie. Après l'invasion de la maladie dans une famille, il serait impossible de séparer les malades et les bien portants de la même maison, parce qu'il n'y a, dans la plupart des cas, qu'une seule chambre. »

Après les mesures hygiéniques ordinaires, telles que la désinfection des mucosités nasales et la salive, etc., j'estime les injections préventives chez tous les membres d'une famille comme nécessaires sans exception, d'une part, pour sauver les individus, d'autre part, pour arrêter la contagion dans son développement et dans sa dissémination en dehors de la maison. Les cas de diphtérie abortive que je crois avoir vu chez quelques sujets qui étaient injectés avec le sérum prophylactique, m'a fait penser à une contagion atténuée qui, lorsqu'elle est transmise à une autre personne, peut avoir une action semblable à un vaccin atténué.

Si, au contraire, le bacille diphtérique par le passage d'un individu à un autre a augmenté sa virulence, il en résulte des formes graves que l'on peut voir se produire dans les familles où plusieurs personnes sont attaquées de la diphtérie l'une après l'autre.

Dans la Sandre Valdres, M. Lange a aussi, cette année, fait des expériences sur la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie. Le 31 août, il visitait le petit Ingvar K..., âgé de 2 ans. L'enfant souffrait depuis cinq jours d'une diphtérie pharyngo-laryngée avec des accès de suffocation. Il fut traité par le sérum (1,000 unités), mais il mourut. Antérieurement, sa sœur Sigrid, âgée de 13 ans, avait eu un mal de gorge pendant quinze jours. Elle-même et ses trois frères furent injectés chacun avec un demi-flacon de sérum (500 unités). Le 2 septembre, l'aîné, et le 5 septembre, les deux autres frères contractèrent la diphtérie, mais la maladie s'est montrée insignifiante.

* * *

Les rapports officiels sur l'état sanitaire et médical pour les années suivantes ne sont pas encore édités et, dans les journaux médicaux, il n'y a pas non plus de renseignements sur l'injection préventive du sérum.

Cependant, M. Dietrichson, de l'île de Karmóea, m'a envoyé une cc munication sur le résultat des injections prophylactiques qu'il a fa dans son canton. Entre autres il écrit comme suit :

« Ayant fait l'expérience de la ténacité de la diphtérie lorsqu'ell trouvé un sol favorable — une condition que nous ne connaissons pas j'ai fait l'année passée des injections préventives pendant une épidé dans le village de Hallingstad tout près d'ici.

« Il y avait dix cas de diphtérie dans quatre maisons.

« Le 22 et le 28 mai, j'ai injecté huit enfants et trois adultes.

« Une fille adulte seulement a contracté une forme fruste de maladie dix-sept jours après l'injection préventive.

« Tous avaient été examinés bactériologiquement par l'ensemen ment, mais je n'avais pas trouvé le bacille diphtérique.

« Le 14 décembre, un jeune garçon tomba malade d'une dipht grave dans la ville de Kappervik, où, à cette époque, sévissait une démie. La sœur reçut le même jour une injection préventive parce qu ne pouvait pas l'isoler. Le 23 décembre, elle fut atteinte de la mal avec de fausses membranes dans la gorge et un fort gonflement ganglions submaxillaires. Cela rendit nécessaire une seconde inject de sérum, après quoi, la fièvre et les membranes disparurent en d jours. »

Parmi les expériences sur la valeur prophylactique du sérum a diphtérique, il faut en mentionner une que M. Geirsvald a faite pend une épidémie près de la ville de Stavanger, au mois de février dern Sur ma demande, M. Geirsvald n'a employé que 500 unités à cha injection. Sauf quelques rares exceptions, on a du reste employé nous des doses plus élevées (1,000 unités).

MM. Geirsvald et Lund ont envoyé au directeur du service sanit civil un rapport sur les résultats de ces injections préventives.

Dans ce rapport, qui n'est pas encore imprimé, ils relatent en autres les expériences suivantes :

« Dans une école supérieure populaire de la paroisse de Keep, prè la ville de Stavanger, on observa, le 22 janvier dernier, deux cas diphtérie parmi les élèves (filles) [1]. Les deux malades logeaient d l'école avec vingt-six autres jeunes filles et une institutrice. Les au élèves venaient tous les jours à la maison d'école pour prendre l repas.

[1] L'école dont il s'agit est une école mixte fréquentée par des élèves adultes deux sexes.

« Le 23 janvier, un autre cas de diphtérie se manifesta, cette fois chez un garçon, qui logeait dans le voisinage de l'école avec quatre autres élèves, dont deux dans la même chambre.

« Le 3 février, on observa encore un cas, également chez un garçon, en dehors de l'école.

« Le 10 février, M. Geirsvald faisait l'examen bactériologique de tous les élèves, des instituteurs, des institutrices et de tous les gens de service, au total cent personnes, dont vingt-cinq avaient des bacilles diphtériques dans la gorge sans présenter aucun symptôme clinique de la diphtérie.

« Le 13 février, MM. Geirsvald et Lund firent des injections préventives chez toutes les cent personnes qu'ils avaient examinées, sauf une, qui tomba malade le 12 février et qui reçut le sérum comme remède curatif.

« Après les injections prophylactiques, l'école continua comme si rien d'extraordinaire ne se fût passé et sans qu'on n'observât aucun nouveau cas de diphtérie dans l'école... »

MM. Geirsvald et Lund ont donné leur rapport quatre semaines après les injections. M. Lund croit qu'il faut attribuer aux injections préventives le fait qu'il ne se soit pas produit plus de cas parmi tous ces jeunes gens qui se rencontraient chaque jour dans l'école.

A Christiania, M. Axil Johannesen (1) a fait des expériences avec le sérum dans le *Rigshospital.* Ces expériences ne comprenaient que vingt-six cas, dont deux contractèrent plus tard la diphtérie.

Comme médecin en chef de l'hôpital des épidémies à Christiania, j'ai cependant eu l'occasion de faire les plus nombreuses expériences sur la valeur prophylactique du sérum en Norvège. Dès que le sérum fut employé à l'hôpital, j'ai souvent fait des injections prophylactiques chez les malades qui entraient dans le pavillon des diphtériques sans avoir été contaminés par le bacille de Lœffler et à qui, pour une raison quelconque, je ne pouvais pas faire quitter le pavillon de suite. J'ai aussi employé souvent le sérum comme prophylactique chez des personnes qui ont été envoyées à l'hôpital par l'inspecteur sanitaire parce qu'il leur avait trouvé dans la gorge des bacilles diphtériques.

Chez tous ceux qui ont été injectés par le sérum, je n'ai jamais vu se développer de symptômes cliniques de la diphtérie. Les individus qui entraient dans le pavillon parce qu'ils avaient le bacille diphtérique dans

(1) *Norsk Magazin for Lægevidenskaben*, 1895

la gorge, et qui n'étaient pas injectés par le sérum, sont, au contraire, souvent tombés malades de la diphtérie pendant leur séjour à l'hôpital. J'ai toujours entrepris séparément ces expériences, qui certainement comptent plusieurs centaines de cas, et c'est pourquoi je ne peux pas rendre compte de chaque cas sans examiner toutes les feuilles d'observation, ce qui exigerait trop de temps. Dans les dernières années, j'ai, au contraire, eu l'occasion de faire sur la valeur prophylactique du sérum des expériences plus continues dont je vais donner ci-dessous un résumé.

Les expériences renferment trois séries d'observations.

Les deux premières sont étudiées dans les pavillons des scarlatineux où des cas de diphtérie s'étaient montrés parmi les jeunes malades.

La troisième fut observée pendant une épidémie de rougeole à Christiania (1902 à 1903).

Dans la première série, je n'ai traité que dix personnes par les injections préventives.

Le 14 juin 1901, le premier cas de diphtérie se montra dans un des pavillons de scarlatineux. Le malade fut éloigné tout de suite, la salle désinfectée et tous les autres enfants prirent un bain et changèrent de vêtements. Quatre jours après on observa un nouveau cas de diphtérie. Alors tous les dix enfants de la salle furent soumis à un examen bactériologique. Trois d'entre eux avaient dans la gorge les bacilles diphtériques. Tous furent injectés par le sérum (1,000 unités.) Quelques jours après je fis faire un nouvel examen bactériologique et je trouvais alors chez tous le bacille de Lœffler. Cependant aucun d'eux ne tomba malade.

La deuxième série comprend soixante-sept cas. Ces enfants furent aussi envoyés à l'hôpital parce qu'ils souffraient de la scarlatine et, avant leur entrée dans les pavillons des scarlatineux, ils furent tous soumis à un examen bactériologique, mais avec un résultat négatif quant au bacille diphtérique.

Le 7 décembre, au pavillon A, la petite Aagot K., âgée de 5 ans, avait une gêne respiratoire avec des accès de suffocation et subit l'opération de la trachéotomie. Elle expectora ensuite beaucoup de fausses membranes dans lesquelles nous trouvâmes le bacille diphtérique. A son entrée à l'hôpital, quatre jours auparavant, elle n'avait aucun symptôme de diphtérie et l'examen bactériologique avait aussi donné un résultat négatif. Son frère, qui entra à l'hôpital le 8 novembre, avait eu des bacilles dans la gorge. Il avait été isolé et sa sœur Aagot ne le rencontra pas dans le pavillon. Il est donc impossible de déterminer si celle-ci avait été contaminnée dans la maison ou si elle avait contracté la mala-

die dans le pavillon des scarlatineux, un seul examen bactériologique avec un résultat négatif n'étant pas décisif.

A cause de la diphtérie chez la petite Aagot, la gorge de tous les trente-trois enfants dans le pavillon fut examinée au moyen d'un ensemencement sur le sérum de bœuf. Pour deux d'entre eux, le résultat fut positif et ils furent isolés avec la petite Aagot.

Tous reçurent une injection de 1,000 unités immunisantes du sérum antidiphtérique et nous n'observâmes pas d'autres cas de diphtérie dans le pavillon.

A la même époque, il survint aussi un cas de diphtérie au second pavillon des scarlatineux (C), où le petit K. tomba malade. Il fut isolé et le lendemain je fis examiner les trente-quatre autres enfants, mais nous ne trouvâmes pas le bacille diphtérique. Tous furent traités par l'injection du sérum, 1,000 unités à chacun.

Ce fut la seule mesure que nous ayons prise contre la propagation de la maladie. Aucune désinfection ne fut accomplie dans le pavillon et malgré cela nous n'avons pas observé un seul cas de diphtérie parmi les trente-quatre enfants qui, à un examen bactériologique ultérieur, étaient tous indemnes du bacille de Lœffler.

La troisième série d'expériences eut lieu, comme nous l'avons déjà dit, pendant une épidémie de rougeole très répandue à Christiania à la fin de l'année dernière et au commencement de cette année. Dans cette série cent quarente-huit rougeoleux, dont quatre-vingts enfants au-dessous de 15 ans, furent traités par les injections préventives.

Dans le commencement de l'épidémie nous avons trouvé les bacilles diphtériques chez quelques-uns qui furent isolés des autres rougeoleux et traités par le sérum.

Le 24 octobre, un petit garçon, dans le pavillon de la rougeole, fut atteint du croup. Il n'avait pas de bacille diphtérique dans la gorge à son entrée à l'hôpital, mais par de violents accès de toux croupale il rendit plusieurs fausses membranes dans lesquelles nous trouvâmes des bacilles diphtériques bien caractérisés.

A cette époque il était tout à fait impossible d'isoler le malade, tous les pavillons de l'hôpital étant occupés, et pour la même raison nous ne pouvions pas désinfecter la salle contaminée. Je fis alors faire des injections préventives chez tous les rougeoleux, puis les malades à bacilles diphtériques et les malades sans bacilles furent placés dans le même pavillon où je fis aussi admettre tous les rougeoleux qui entrèrent ultérieurement à l'hôpital, soit qu'ils eussent ou non des bacilles diphté-

riques dans la gorge. Mais tous furent à leur entrée immunisés par le sérum.

Nous traitâmes de cette manière cent quarante-huit rougeoleux, dont vingt, soit 13 p. c., étaient contaminés par le bacille de Lœffler avant leur entrée à l'hôpital. Deux avaient aussi des fausses membranes dans la gorge et un mourut du croup quelques heures après son entrée au pavillon. De temps en temps nous faisions l'examen bactériologique de chaque malade et cela surtout avant sa sortie pour ne pas laisser partir des personnes à bacilles diphtériques.

Nous avons au moyen de ces examens trouvé que treize, soit 10 p. c., acquéraient les bacilles à l'hôpital, mais aucun de ceux qui avaient été injectés par le sérum ne contracta la diphtérie pendant le séjour au pavillon des rougeoleux. Un seulement, que je sache, a été atteint de la maladie après sa sortie du pavillon. C'était une jeune femme qui fut envoyée au pavillon des rougeoleux du *Rigshospital* où elle avait été traitée pour une syphilis secondaire. Elle n'avait pas de bacilles diphtériques dans la gorge à son entrée et, à cause de sa maladie vénérienne, elle fut isolée dans une chambre séparée pendant tout le temps de son séjour à l'hôpital. Elle sortit le 18 décembre après l'examen bactériologique qui témoigna qu'elle n'avait pas de bacille de Lœffler ni dans la gorge ni dans le nez. Rentrée au *Rigshospital*, elle fut atteinte d'une pneumonie et succomba.

A l'autopsie, on trouva des fausses membranes dans la cavité nasale et ces membranes contenaient les bacilles diphtériques.

Aucun des convalescents n'est rentré plus tard à l'hôpital par suite de diphtérie à fausses membranes, mais deux furent envoyés au pavillon des diphtériques parce qu'ils avaient des bacilles de Lœffler dans la gorge. A leur sortie ils en étaient indemnes.

Les expériences que je viens de résumer montrent que l'emploi du sérum pour procurer une immunité vis-à-vis de la diphtérie a été fait par les médecins norvégiens déjà depuis 1895. Mais les expériences ont été bien éparses dans les premiers temps. C'est seulement pendant les dernières années que l'usage du sérum s'est répandu davantage comme prophylactique. Il est cependant impossible de déterminer combien d'injections préventives nos médecins ont faites. Les publications sont à cet égard trop défectueuses, mais je ne me trompe pas en estimant leur nombre à plus de mille cas. Ce nombre est certainement trop minime pour en conclure que le sérum soit le meilleur remède prophylactique contre la diphtérie, mais ce dont les expériences de nos médecins manquent en quantité numérique est compensé partiellement par leur exacti

tude et par les conditions dans lesquelles elles sont pratiquées. Ces conditions sont à différents égards tout à fait extraordinaires. Nous nous souvenons que beaucoup d'injections préventives sont faites dans des maisons où le malade et les autres membres de la famille n'habitaient qu'une chambre, de sorte que l'isolement et la désinfection étaient impossibles.

Le cas de M. Lange est ainsi très intéressant. En immunisant les enfants, il avait oublié d'injecter leur mère et elle fut en conséquence atteinte de la diphtérie, tandis que les enfants étaient tous à l'abri de la maladie, quoique la mère les soignât. Les expériences de M. Heitmann sont également remarquables. Comme nous venons de le voir, il avait aussi immunisé seulement quelques-uns des enfants dans les familles et ceux-ci évitaient la diphtérie, tandis que les autres étaient atteints.

Ce sont donc des épreuves de contrôle analogues à celles qui sont pratiquées par M. Netter, à Paris.

Il faut aussi se rappeler les expériences de MM. Geirsvald et Lund dans l'école de Klep, où le danger d'être contaminé par le virus diphtérique était très grand, parce que 25 p. c. des élèves avaient les bacilles de Lœffler dans la gorge.

Le même risque d'être contaminé était aussi, à mon hôpital, menaçant pour les rougeoleux dont je viens de parler.

De même, tous ceux qui furent traités par les injections préventives du sérum étaient exposés au danger d'être atteints de la diphtérie, et nous avons appris que le danger est, en beaucoup de cas, augmenté par la malpropreté dans la maison et par le défaut d'isolement.

Néanmoins, presque tous ont évité ce risque, et il doit donc être permis d'argumenter de l'effet à la cause, c'est-à-dire à une certaine valeur prophylactique du sérum.

Tous les médecins norvégiens qui ont fait des expériences sur ce sujet conviennent aussi de la valeur préventive du sérum. Parmi eux est également M. Looft [1], qui a fait une conférence sur la prophylaxie contre la diphtérie à la Société médicale de Bergen. Il y préconisait l'injection préventive, et tous les confrères qui assistaient à la séance étaient d'accord avec lui sur ce point.

A mon avis, cet accord n'est pas étonnant. Ceux qui ont employé le sérum comme remède curatif, sur une plus grande échelle, savent bien que la valeur curative est due aussi à une propriété immunisante qui arrête les progrès de la maladie.

(1) *Medicinsk Revue*, nº 2, 1903.

C'est surtout chez les enfants atteints du croup que nous nous rendons compte de cette action. A l'époque qui précède la période du sérum, presque tous les croupeux mouraient, parce que les fausses membranes se propageaient aux bronches et aux poumons. Maintenant, presque tous ceux qui souffrent du croup recouvrent la santé, parce que la maladie, grâce au sérum, ne s'étend pas.

Une certaine valeur prophylactique du sérum paraît donc être indiscutable. Il reste encore la question de savoir si cette propriété est parfaite ou non et si l'insensibilité procurée vis-à-vis de la diphtérie est d'une durée considérable.

Pour résoudre cette question, nous invoquons le rapport de M. Krüger. Il a trouvé qu'environ 3 p. c. des personnes traitées par les injections préventives acquièrent la diphtérie. D'après les rapports d'autres médecins norvégiens, ce nombre est peut-être un peu plus élevé, mais ce qui est certain, c'est que le traitement prophylactique fait défaut dans quelques cas.

La cause du mauvais résultat chez quelques-uns n'est pas facile à expliquer; cela peut dépendre d'une ou de plusieurs des raisons suivantes :

La dose a été insuffisante en proportion de la virulence des bacilles diphtériques ou en proportion de la susceptibilité de l'individu.

L'organisme peut, dans quelques cas, avoir la propriété d'éliminer très vite l'antitoxine, de sorte que l'immunité passive procurée par l'injection du sérum doit être d'une durée assez courte.

Enfin, l'organisme peut aussi, chez quelques individus, avoir la faculté de fixer l'antitoxine aux cellules. La toxine élaborée par les bacilles diphtériques devient donc libre et peut donner naissance à la diphtérie.

Quoi qu'il en soit, les individus chez qui l'injection préventive ne réussit pas, sont relativement très rares.

Quant à la durée de l'immunité passive, les médecins sont d'accord qu'elle n'excède pas trois ou quatre semaines. Si les causes de contamination persistent, il faut donc renouveler les injections après ce laps de temps.

Nous savons que non seulement la diphtérie manifeste et l'angine dipthérique sans fausses membranes, mais aussi les bacilles diphtériques chez des personnes saines peuvent propager la maladie. Ce sont peut-être les individus bien portants à bacilles diphtériques qui sont les plus dangereux pour leur entourage, et il faut alors examiner la question de savoir si les injections du sérum sont capables de mettre une personne à l'abri, même contre la pullulation des bacilles.

Dans ce cas, la valeur au point de vue de la prophylaxie serait parfaite.

Cette question est cependant très difficile à résoudre, surtout pour les confrères qui pratiquent à la campagne.

Nous ne trouvons pas non plus de renseignements sur ce sujet dans les rapports sur l'état sanitaire. Mes expériences à l'hôpital des infectieux montrent cependant que l'arrêt de la pullulation n'est que très défectueux, si en somme il existe. D'après la première série d'expériences dans le pavillon des scarlatineux, on pouvait croire que l'injection préventive non seulement n'empêchait pas la pullulation du bacille diphtérique dans la gorge, mais encore qu'elle augmentait la susceptibilité de l'individu.

Nous avons, en effet, dans cette série trouvé le bacille diphtérique chez tous ceux qui étaient traités par le sérum, mais il faut se rappeler que nous n'avions fait qu'un seul examen bactériologique avant l'injection préventive.

Il peut donc se faire que les sujets traités avaient les bacilles dans la gorge, mais que nous ne les ayons pas trouvés par le premier examen.

Dans la seconde série, au contraire, personne ne contracta les bacilles après le traitement préventif.

D'après cela, on pourrait admettre une insusceptibilité complète, mais cela serait aussi absurde que de croire que la susceptibilité est augmentée.

Dans cette série le danger de contamination peut avoir été éliminé par l'isolement du malade et par la désinfection de la chambre où il avait été injecté.

La troisième série parle peut-être en faveur d'une faible diminution de la susceptibilité vis-à-vis des bacilles diphtériques. Nous nous rappelons que 10 p. c. seulement acquirent le bacille pendant leur séjour à l'hôpital.

En général, un plus grand nombre de personnes saines acquiert le bacille de la diphtérie lorsqu'elles se sont exposées à la contamination.

Parmi les élèves de l'école de Klep, par exemple, 25 p. c. étaient, d'après le rapport de M. Geirsvald, contaminés par les bacilles de Loeffler.

J'ai moi-même trouvé les bacilles chez 18 p. c. des soldats dans une caserne de Christiania [1].

En se rappelant que les personnes, dont il s'agit dans la troisième

[1] *Deutsche med. Wochenschrift*, 1895.

série d'expériences, étaient à l'état morbide, on peut estimer ce chiffre de 10 p. c. comme un nombre peu élevé. Les morbides passent toujours jours pour être très susceptibles au virus diphtérique.

De l'ensemble des faits dont je viens de rendre compte il résulte :

1° Que les médecins norvégiens sont d'accord pour admettre que les injections préventives peuvent arrêter la propagation de la diphtérie même dans des maisons où l'isolement est impossible et où les conditions hygiéniques sont misérables ;

2° Que la pullulation du bacille diphtérique dans la gorge ne peut être empêchée par l'injection du sérum qu'à un degré bien faible ;

3° Que personne n'a mentionné des cas où l'injection préventive ait été suivie d'un inconvénient quelconque.

P. W. — 10256

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Troisième question. — *Du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

Rapport présenté par M. le professeur EHRLICH, directeur de l'Institut royal de thérapeutique expérimentale, à Francfort-sur-le-Mein, en collaboration avec le professeur Dr MARX, Stabarzt, chef de direction sérothérapeutique de l'Institut.

Die Schutzimpfung gegen Diphtherie, auf die von Behring von vornherein hingewiesen hatte, ist nachdem ihre Bedeutung und ihr Nutzen erkannt worden war, in immer weitere Kreise gedrungen, und hat heute einen solchen Umfang angenommen, dass sie auf diesem Congress mit zu den Hauptverhandlungsgegenständen gemacht wurde. Natürlich ist in erster Linie die klinische Beobachtung und die Verwertung des statistischen Materials dazu geeignet, den Nutzen der Schutzimpfungen ins klare Licht zu setzen, dann kann aber auch das Laboratorium seinen Teil dazu beitragen, um manche Frage, die entsteht, in einfacher und sicherer Weise der Lösung zuzuführen.

Einen sicheren Massstab dafür, ob eine geimpfte Person noch geschützt ist, würde man erhalten können, wenn es gelingt bei einer grossen Anzahl Geimpfter festzustellen, wieviel Antitoxin noch im Blut am Ende der klinisch ermittelten Schutzperiode vorhanden ist. Es könnte dann jeder Zeit durch eine Untersuchung des Blutes ermittelt werden, ob dieser minimale Antitoxingehalt noch vorhanden sei, und ob es eventuell nötig erschiene bei weiterem Bestehen der Infectionsgefahr, die Schutzimpfung zu wiederholen.

Derartige Untersuchungen sind bisher nur wenige angestellt worden, so von Passini und von Slawyk. Es war aber nicht möglich mit den üblichen Methoden Dosen unter 0.1 I. E. quantitativ zu ermitteln.

Diese Möglichkeit kleinste Mengen Antitoxins nachzuweisen, ist aber eine höchst bedeutsame, nicht nur in dem angedeuteten Sinn für die genaue Feststellung der Ausscheidung des Antitoxins bei Schutzgeimpften und Gewinnung exacter Daten für die Beurteilung der Länge des Schutzes, sondern auch noch für manche andere Verhältnisse. So sei hier nur die Frage nach der Resorption des Antitoxins vom Magendarmcanal aus erwähnt, die vielleicht auch wieder in Fluss kommt, und die nach den Vorhandensein von Schutzstoffen bei normalen nicht geimpften Menschen.

Auf Veranlassung und in Gemeinschaft mit Herrn Geheimrat Ehrlich ist von mir diesen Aufgaben näher getreten worden.

Wollte man hier vorwärts kommen, so war es zunächst nothwendig, eine Methode zu ermitteln, die es gestattete, minimale Antitoxin-Mengen in sicherer Weise quantitativ zum Nachweis zu bringen. Tatsächlich ist es dann auch gelungen, ein einfaches Verfahren dafür zu ermitteln, das allen Ansprüchen in vollkommenen Masse genügt.

Eine Wertbemessung mit der L+- oder der Lo-Dose der minimal tötlichen Dose oder Multipla dieser war hier nicht angängig, da dann stets relativ grosse Mengen zur Neutralisation nötig sind. Aber es konnte sehr wohl noch eine andere Eigenschaft des Diphteriegiftes als die tötende herangezogen werden, nämlich die Fähigkeit desselben an Meerschweinen in Dosen, die weit unter der tötlichen liegen, starke locale Oedeme und Infiltrate hervorzurufen. Der Bruchteil der minimal tötlichen Dose, der noch starke locale Reactionen erzeugt, ist natürlich bei den einzelnen Giften recht verschieden, und von der Constitution des Giftes abhängige; junge Gifte, die eine hohe tötliche Dose haben, und nur recht geringe Toxoid-Bildung aufweisen, werden natürlich in einem viel kleineren Bruchteil der tötlichen Dose Oedeme hervorrufen, als toxoidreiche ältere. Sie werden demgemäss auch gestatten, um so kleinere Mengen Antitoxin nachzuweisen. Wir zogen es vor, um keinerlei Veränderungen der tötlichen Dose ausgesetzt zu sein, mit einem alten abgelagertem Gift, dem Prüfungsgift des Institutes, zu arbeiten. Trotzdem ist es uns gelungen sehr kleine Antitoxinmengen mit Sicherheit zu ermitteln.

Die ersten Versuche mussten sich auf die Eruirung der Giftdose erstrecken die mit Sicherheit ausgedehntes Oedem in allen Fällen hervorrief. Als solche wurde für unser Gift 0.002, entsprechend 1/7 der tötlichen Minimaldose gefunden.

Dann musste durch das Experiment festgestellt werden, ein wie grosser Bruchteil einer Antitoxineinheit ausreichte um diese Giftdose völlig oder garnicht zu neutralisieren.

Zunächst jedoch ein Wort, über die Ausführung der Versuche mit Antitoxin und Toxin. Bekanntlich tritt unter normalen Verhältnissen beim Diphtherietoxin und Antitoxin die Vereinigung augenblicklich ein. Es bezieht sich aber diese Tatsache nur auf immerhin concentrierte Dösungen. Bei den grossen Verdünnungen, mit denen wir arbeiteten, muss natürlich mit einer Verminderung der Reactionsgeschwindigkeit gerechnet werden. Um dieser Möglichkeit zu begegnen, liessen wir die Gemische länger auf einander einwirken, und zwar in der Weise, dass die Mischungen zunächst für 2 Studen in den Brütschrank von 37° kamen und dann 22 Stunden im Eisschrank gehalten wurden. Die Gesammtdauer der Berührung betrug mithin 24 Stunden. Selbstverständlich wurden die in allen Versuchsreihen angesetzten Controllversuche nur mit 0.002 Gift genau in derselben Weise behandelt, nur dass an Stelle der Serumverdünnungen das entsprechende Volumen physiologischer Kochsalzlösung hinzugefügt wurde.

Dann sei erwähnt, dass es rationnel ist, die zu inficierenden Flüssigkeitsmengen möglichst zu beschränken. Einmal erhält man so eine streng localisierte und darum feinere Reaction, und dann lassen sich bei Benützung kleiner Injectionsdosen (wir benutzten fast stets 0.5 ccm. und nur in vereinzelten Fällen aus technischen Gründen 0.6 ccm., niemals aber höhere Dosen), an einem Meerschwein 2 Prüfungen vornehmen. Die eine Injection erfolgt in die linke Achselhöhle und die andere in die rechte Leistenbeuge. Sämmtliche Tiere werden nach 2 × 24 Stunden getötet, und ergiebt dann die Obduction den Ausfall des Versuches.

Von den vielen Bestimmungen über die Einwirkung von Antitoxin auf unsere kleine Toxindose, seien hier zur näheren Erläuterung nur die letzten gegeben, welche nochmals die Richtigkeit der vorher oft gefundenen Werte sicher stellen sollten.

SERUMDOSIS.	GIFTDOSIS.	ERFOLG.
1/400 I. E. . . .	0.002	Injectionsstelle glatt.
1/500 I. E. . . .	0.002	Mässiges Oedem, viel geringer als Controlle.
1/600 I. E. . . .	0.002	Starkes Oedem, wie Controlle.
1/800 I. E. . . .	0.002	Id. id.
Controlle	0.002	Starkes Oedem.

Aus diesen Versuchen geht mithin hervor, dass 1/400 I. E. unsere Giftdose völlig neutralisiert. Auch 1/500 I. E. übt noch einen bedeutenden neutralisierenden Effect aus, während dagegen 1/600 I. E. die

erste Dose ist, die keine Beeinflussung mehr erkennen lässt. Handelt es sich also um die Ermittlung des Antitoxingehaltes eines Serums, so ist es nach dieser Methode nur nötig eine Reihe anzusetzen, und diegenige Dose zu ermitteln, bei welcher zuerst der Neutralisationseffect ausbleibt. Die Serummenge, die sich so verhält, d. h. diejenige, welche einer noch etwas neutralisierenden in der Reihe folgt, enthält dann genau 1/600 I. E. Aus den gefundenen Wert lässt sich dann mit Leichtigkeit der Antitoxingehalt eines Cubiccentimeters des zur Prüfung stehenden Serums berechnen.

Es ergiebt z. B. die Injection von Serumgiftgemischen folgende Resultate :

SERUMDOSIS + 0.002 GIFT.	ERFOLG.
0.005	Kleine locale Reaction.
0.004	Mässige Reaction, geringer als Controlle.
0.003	Starkes Oedem, wie Controll.
0.002	Id. id.
Controlle	Starkes Oedem.

Es geht aus dieser Uebersicht hervor, dass in diesem Fall 0.005 ccm. noch vollkommen die Giftdose neutralisierte. 0.004 ccm. übten noch einen erheblichen, 0.003 dagegen keinen sichtbaren Einflusse mehr aus. Demnach ist es auch diese Serummenge, die 1/600 I. E. entspricht. Das zur Untersuchung stehende Serum enthält also in 1 ccm. 0.5 I. E.

Auf diese Weise ist es also mit Leichtigkeit möglich, die verschiedenen aufgeworfenen Fragen zu lösen. Eine grosse Zahl von Untersuchungen müssen mit Sicherheit ergeben, wie sich die Abnahme des Antitoxins im Blute der Geimpften gestaltet und wie hoch noch die minimale Antitoxinmenge ist, die als sicher schützende angesehen werden kann. Wir konnten die Lösung nicht bringen, da in Deutschland Blutentnahmen zu experimentellen Zwecken nicht gestattet sind. Wir mussten uns deshalb auf die Untersuchung einiger weniger Fälle beschränken, bei denen eine diagnostische oder therapeutische Blutentnahme vorgenommen wurde, und uns von dem gewonnenen Serum etwas überlassen werden konnte.

Wir verfügen im Ganzen über Untersuchungen an 6 Schutzgeimpften Kindern. Für unsere Zwecke kommen aber nur 3 in Betracht, bei denen es günstige Umstände mit sich brachten, dass wir nicht nur ein-

mal Blut erhalten konnten, sondern wiederholt, und in genügenden Intervallen, um die Werte in mehreren Untersuchungen ermittel zu können.

Die Untersuchung des Serums dieser 3 Kinder hat bei 2 übereinstimmende, bei einem ein ganz überraschendes, dafür aber um so bedeutsameres Resultat ergeben.

Sämmtliche 3 Kinder hatten je 1,000 I. E. erhalten. Da das Körpergewicht uns bekannt war, liess sich die Antitoxinmengen, die im günstigsten Falle ein ccm. des Serums enthalten konnte, ohne Schwierigkeiten berechnen. Der 16ter Teil des Körpergewichtes stellt die Blutmenge dar, und die Hälfte dieser Zahl wurde von uns als die Menge des Serums angenommen.

Die Resultate waren folgende :

1. Kind H. 3 Jahre. Serummenge 700 ccm. Sollgehalt an I. E. : 1 ccm. = 1.4 I. E. 1 ccm. Serum enthält :

Tage nach der Schutzimpfung.	I. E.
5	0.32
22	0.2
32	0.04

2. Kind E. Z. 9 Jahr alt. Serummenge 700 ccm. Sollgehalt an I. E. : 1 ccm. = 1.4 I. E. 1 ccm. Serum enthält :

Tage nach der Schutzimpfung.	I. E.
5	0.8
22	0.16
32	0.03

3. Kind J. 8 Jahr alt. Serummenge 800 ccm. Sollgehalt an I. E. : 1 ccm. = 1.25 I. E. 1 ccm. Serum enthält :

Tage nach der Schutzimpfung.	I. E.
1	0.16
5	0.4
22	3.2

Was die übrigen 3 Kinder anbetrifft, so waren 2 dieser Kinder mit 3,000 I. E. schutzgeimpft. Das Serum derselben enthielt am 2ten Tage nach der Injection 0.5 bezw. 3.2 I. E. in 1 ccm. Die Differenz dieser beiden Werte ist offenbar der Ausdruck der individuell verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeit. Bei einem anderen Kind, welches

1,000 I E. erhalten hatte, wurde am 11. Tage nach der Injection ein Antitoxingehalt von 0,8 I. E. in einem ccm. gefunden, ein Wert der den übrigen mit 1,000 I. E. immunisierten Kindern entsprach.

Betrachten wir nun die für uns wertvollen 3 ersten Fälle, so ergiebt sich zunächst, dass am 5ten Tage ganz erhebliche Mengen Antitoxins im Blut vorhanden sind, in dem einen Fall sogar mehr als die Hälfte der Antitoxinmenge, die überhaupt vorhanden sein konnte. Dann tritt bei Fall 1 und 2 eine Abnahme ein, und fällt der Antitoxingehalt langsam. Da nun der Schutz sicher mindestens 21 Tage dauert, so ist ein Antitoxingehalt von 0.16 I. E. in 1 ccm. sicher noch als ein genügender anzusehen. Nun sind diese aber nicht mit üblichen Dose von 250 oder 500 I. E. immunisiert worden, sondern mit 1,000 I. E. Wir werden deshalb wohl auch nicht fehlgehen, wenn wir deshalb hier auch eine weitere zeitliche Ausdehnung des Schutzes annehmen, und noch nach 32 Tagen den Kindern Schutz zu erkennen. Es ist nun 0.04 und 0.03 gefunden worden. Dies werden also noch Werte sein, welche ganz oder zum mindestens nahezu für den Schutz ausreichen. Man könnte daraus also wohl herleiten. dass höchst wahrscheinlich ein Antitoxingehalt von 0.05 I. E. in 1 ccm. Serum als ein ausreichender angesehen werden kann.

Ganz anders, allen Erwartungen widersprechend, verhält sich Fall 3. Es handelt sich um ein Scharlachkrankes Kind, bei welchem die klinische Beobachtung auch nicht den allergeringsten Verdacht auf Diphterie gegeben hat. Hier sieht man, dass der am ersten Tage auffallend geringe Antitoxingehalt des Serums zunächst recht schnell in normaler Weise bis zum 5ten Tag ansteigt. Dann tritt aber kein Abfall sondern im Gegenteil eine weitere Steigerung ein. Am 22ten Tag enthält 1 ccm. Serum dieses Kindes 3.2 I. E., während er höchstens 1.25 I. E. enthalten könnte !

Dies beweist absolut, dass hier eine active Immunisierung stattgefunden haben muss. Es handelt sich also im Grunde genommen um eine Simultanschutzimpfung, wie es z. B. die Lorenzsche Schutzimpfung gegen den Rotlauf der Schweine oder die Rinderpestimpfung von Kolle und Turner ist. Das Kind muss Diphtheriebacillen gehabt haben, und war die verabfolgte Serumdose gross genug, um klinisch jede Andeutung der Krankheit zu eliminieren, aber trotzdem machte das Kind eine latente symptomlose Diphtherie durch, die zur activen Immunisierung führte.

Ob solche Fälle häufig sind, oder ob es ein Zufall war, der uns grade unter den 3 systematisch untersuchten Fällen einen solchen in die Hände spielte, darüber lassen sich ohne weitere Untersuchungen nicht einmal Vermutungen anstellen.

Es scheint daher dringend geboten, dass solche Untersuchungen an einer grossen Zahl von Kindern durchgeführt werden, um einmal diese Frage zu lösen, ob solches Latentbleiben einer Diphtherie häufiger vorkommt, und dann die von uns vorläufig gefundenen Werte über die Ausscheidung des Antitoxins, und den Antitoxingehalt, der zum sicheren Schutz noch ausreicht, sicher zu stellen und festzulegen.

Das königliche Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt ist gern bereit Kliniken bei diesen technisch so einfachen und wenig kostpieligen Versuchen in der Weise zu unterstützen, dass es ein eingestelltes Gift liefert.

Schlussfolgerungen.

1. Der Gang der Ausscheidung des Diphtherieantitoxins nach der Schutzimpfung ist durch systematische Untersuchungen an einer grossen Anzahl Schutzgeimpfter zu ermitteln.

2. Da es sich hier um die Messung minimaler Antitoxinmengen handelt, sind die üblichen Methoden nicht anwendbar, sondern ist die von mir vorgetragene Methode, die auf Neutralisation kleiner Giftdosen beruht, zu wählen.

3. Auf Grund solcher Untersuchungen ist festzustellen, wie hoch der Antitoxingehalt eines Serums mindestens sein muss, um noch Schutz zu verleihen.

4. Eine eventuelle Wiederholung der Schutzimpfung kann dann von der Untersuchung des Blutes abhängig gemacht werden.

5. Bei Schutzgeimpften kommen infolge der Schutzimpfung latent verlaufende Diphtherieerkrankungen vor, die sich in eintretender activer Immunisirung und demnach Steigerung des Antitoxingehaltes des Serums manifestieren.

6. Im Interesse der Prophylaxie ist zu ermitteln, ob solche latente Diphtherieerkrankungen bei Schutzgeimpften häufig sind.

Conclusions.

1° L'élimination de l'antitoxine diphtérique après l'injection préventive de sérum doit être étudiée; des recherches systématiques doivent être faites à ce sujet sur un grand nombre de sujets traités préventivement par le sérum;

2° Étant donné qu'il s'agit là de doser des quantités très minimes

d'antitoxine, les méthodes usuelles ne peuvent être employées. Il faut servir du procédé que j'ai proposé et qui repose sur la neutralisation petites doses de toxines;

3° Ces recherches permettront de déterminer quelle quantité mini d'antitoxine un sérum doit contenir pour préserver l'organisme de maladie;

4° L'injection de sérum sera renouvelée si l'analyse du sang démontre la nécessité;

5° Les sujets traités préventivement par le sérum peuvent, à la fave de cette injection, faire une diphtérie latente, caractérisée par la produc tion d'une immunisation active et l'augmentation du contenu antitoxiq du sérum;

6° Dans l'intérêt de la prophylaxie, il faut rechercher si ces diphtérie latentes sont fréquentes chez les sujets traités préventivement par l sérum.

P. W. — 10673.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Troisième question. — *De la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

Rapport présenté par M. le Dr LŒFFLER,
Conseiller intime de médecine,
Professeur à l'Université de Greifswald.

Um ein Urteil über den prophylaktischen Wert eines Serums zu gewinnen, wird man in der Regel so verfahren, dass man einer grösseren Zahl von empfänglichen Individuen gewisse Mengen des Serums einspritzt und diese nun mit gewissen Mengen des Infektionserregers nach Verlauf gewisser Zeiten infiziert. Bei diesen experimentellen Studien kann man nach Belieben auswählen : 1. die Versuchstiere; 2. die Serum-Menge; 3. die Menge des Infektions-Stoffes; 4. die Beibringungsart des Infektionsstoffes; 5. den Zeitpunkt der Infektion nach der Beibringung des Serums. Man kann unter genauer Beobachtung aller dieser verschiedenen Faktoren ein zuverlässiges Urteil gewinnen über den Wirkungswert eines Serums, und mit Hilfe einer genügenden Zahl von Versuchstieren die schützende Dosis des Serums sowohl wie auch die Zeitdauer des Schutzes genau bestimmen für die bei den Versuchen verwendete Tierart.

Unsicher werden schon die Ergebnisse, wenn man die Schutzwirkung des eingespritzten Serums in der Weise prüft, dass man die mit bestimmten Mengen des Serums vorbehandelten Tiere der natürlichen Ansteckung durch Zusammenbringen mit kranken Tieren aussetzt. Hierbei ist die Menge und die Art der Aufnahme des Ansteckungsstoffes seitens der schutzgeimpften Individuen allen möglichen zufälligen Schwankungen ausgesetzt, das Ergebnis ist daher ein sehr viel unsi-

chereres und kann nur dadurch etwas brauchbarer gestaltet werden, dass man eine womöglich gleich grosse Zahl von nicht schutzgeimpften Individuen den gleichen Ansteckungs-Chancen aussetzt.

Auch die auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse können ein zuverlässiges Urteil über den schützenden Wert des betreffenden Serums gestatten. Dieses Urteil gilt aber zunächst nur für die betreffende Tierspezies, mit welcher die Versuche angestellt sind, es ist nicht ohne weiteres für jede andere empfängliche Tierspezies zutreffend. Wenn man daher ein Urteil über den schützenden Wert des betreffenden Serums gewinnen will, so müssen die Ergebnisse durch Versuche an dieser anderen Tierspezies sicher gestellt werden. Ganz besonders schwierig wird nun die Prüfung, wenn es sich darum handelt, den Wert des Serums für den Menschen zu bestimmen. Mit den Menschen zu experimentieren geht nicht an oder ist doch nur möglich unter Bedingungen, welche durchaus nicht gleichwertig sind den nach Belieben genau festzusetzenden Bedingungen des Tierversuches.

Bei der praktischen Anwendung des Schutzserums beim Menschen variieren in den einzelnen Fällen :

1. Die zu schützenden Individuen nach ihrem Alter, ihrem Ernährungszustand, ihrem Körpergewicht, ihrem Gesundheitszustande überhaupt;

2. Die Erreger hinsichtlich ihrer Virulenz, bezw. Giftproduktion, die ja wie z. B. bei der Diphtherie in ausserordentlich weiten Grenzen schwanken und namentlich auch durch begleitende Bakterien anderer Art wesentlich erhöht werden kann;

3. Die Intensität der Infektion bei den einzelnen Individuen je nach der Menge der aufgenommenen Bacillen und je nach dem ob einmalige oder wiederholte Infektionen erfolgen.

Es werden sich daher in der Praxis eine Fülle von verschiedenartigen Kombinationen ergeben, welche die Beurteilung des Schutzwertes sehr erschweren. Dazu kommt dann noch die Art und die Menge des in jedem Falle verwendeten Serums, welche bei der Beurteilung des Erfolges ebenfalls mit beachtet werden müssen.

Sehr erschwert wird die Beurteilung auch noch dadurch, dass in einer grossen Zahl von Fällen die so wichtigen Kontrolbeobachtungen an nicht schutzgeimpften Individuen gleicher Art, welche unter den gleichen äusseren Verhältnissen leben wie die Schutzgeimpften, fehlen. Kurz es stellen sich der Beurteilung der prophylaktischen Wirkung eines Serums beim Menschen auf Grund von Beobachtungen in der Praxis recht erhebliche Schwierigkeiten entgegen. Je zahlreicher und vielge-

staltiger die Beobachtungen sein werden, ein um so besseres Urteil wird sich schliesslich doch gewinnen lassen.

Deshalb schien es mir von hohem Werte für die Beurteilung des prophylaktischen Wertes des Diphtherie-Serums, dass die gesamten deutschen Aerzte zur Mitteilung ihrer Beobachtungsergebnisse veranlasst würden. Der Präsident des Kaiserlichen Gesundheitsamtes Herr Dr Köhler hat in dankenswertester Weise die Enquete ins Werk gesetzt. Das eingelaufene Material ist im Kaiserlichen Gesundheitsamte bearbeitet worden, und die Ergebnisse dieser Bearbeitung liegen Ihnen gedruckt vor. Zu denselben möchte ich mir noch einige kurze Bemerkungen erlauben :

Zunächst ist als hoch erfreuliches Ergebnis der Enquete die Tatsache zu verzeichnen, dass im deutschen Reiche 2,352 Aerzte ihre Erfahrungen mitgeteilt haben, welche 31,740 Individuen, darunter 26,807 unter 12 Jahren, betreffen. Von diesen 31,740 schutzgeimpften Individuen sind erkrankt nach der Impfung 897 — 2.8 Prozent, nach der vom Kaiserlichen Gesundheitsamt gemachten Zusammenstellung, nach der von mir aufgestellten Uebersicht 904. Die kleine Differenz von 7 Fällen ist auf nicht genügend präzise Angaben in den Fragebögen zurückzuführen. Wenn man nun bedenkt, dass die Schutzgeimpften alle mehr oder weniger der Infektion ausgesetzt gewesen sind, so ist das Gesamtergebnis, dass von 100 Geimpften 97.2 vor der Erkrankung bewarhrt sind, gewiss als ein recht günstiges zu bezeichnen, wenngleich die Kontrolzahl für eine gleich grosse Zahl von nicht Schutzgeimpften und in gleicher Weise der Infektion ausgesetzt gewesenen Individuen fehlt.

Die 897 (904) nach der Schutzimpfung beobachteten Erkrankungen sind von 380 Aerzten mitgeteilt worden. Nach der anliegenden Tabelle (siehe Tabelle A und A1) beträgt die Zahl der von diesen 380 Aerzten geimpften Individuen, unter denen die Erkrankungen vorgekommen sind 13,376. *Demnach haben 1,972 Aerzte bei 18,564 Impfungen überhaupt keine Erkrankungen beobachtet. Diese Tatsache allein genügt schon, um den ungeheuren Wert der Serum-Schutzimpfung bei der Diphtherie-Bekämpfung gegen jeden Zweifel sicher zu stellen.* Dieses Ergebnis allein macht es für jeden Arzt gradezu zur Pflicht, bei jedem Falle von Diphtherie die bedrohten Individuen der Umgebung der Schutzimpfung zu unterziehen.

Von ganz besonderem Interesse sind nun naturgemäss die Angaben, welche die 380 Aerzte gemacht haben, von denen Erkrankungen der Geimpften beobachtet worden sind. Leider waren die näheren Angaben über die Erkrankungen zum Teil nicht genügend scharf präzisiert, aber immerhin haben sie sich doch noch nach verschiedenen Richtungen hin weiter verwerten lassen.

Durchmustert man die anliegende Uebersicht (ziehe Tabelle B), in welcher alle diese Beobachtungen zusammengestellt sind, und zieht man zunächst in Betracht die Zeit, welche von der Impfung bis zur Erkrankung verstrichen ist, so ergiebt sich Folgendes :

Innerhalb der ersten 2 Tage nach der Impfung sind erkrankt 183 (20 Prozent der Erkrankten);

In der Zeit vom 3. bis 21. Tage (ziehe Tabelle C) : 476 (52.6 Prozent);

Nach der dritten Woche : 245 (27.4 Prozent).

Die innerhalb der ersten 2 Tage nach der Impfung Erkrankten sind ohne Zweifel als bereits angesteckt gewesen anzusehen; für sie ist die Schutzimpfung keine eigentliche präventive Impfung gewesen sondern vielmehr eine Heilimpfung. Da bei einer ganzen Reihe von Beobachtungen die Erkrankungen entweder in den ersten Tagen nach der Impfung oder aber 3 Wochen und später nach der Impfung aufgetreten sind, während in der Zwischenzeit in diesen Fällen Niemand erkrankt ist, so kann man annehmen, dass etwa 3 Wochen nach der Impfung der von derselben gewährte Schutz erloschen ist. Das Serum wird, wie jeder heterogene Stoff im Laufe der Zeit ausgeschieden; nach 3 Wochen scheint nicht mehr genügend davon in dem Körper der Geimpften vorhanden zu sein, um diese noch weiterhin zu schützen. Es würden mithin alle die Erkrankungen, welche 3 Wochen und später nach der Impfung beobachtet sind, nicht auf eine ungenügend schützende Kraft des eingespritzten Serums, sondern auf die zu diesem Zeitpunkte bereits erfolgte Ausscheidung des Serums zurückzuführen sein. Demnach würden 183 und 245 gleich 428 Erkrankungen von den 904 beobachteten nicht auf ungenügenden Serum-Schutz zu beziehen sein. Demnach würde der Prozentsatz der trotz der Serum-Impfung Erkrankten sich noch fast um die Hälfte verringern. Auf die Gesamtzahl aller Geimpften 31,740 würden daher nicht 904 Erkrankungen entfallen, sondern nur 476 d. h. nicht 2.8 Prozent, sondern nur 1.5 Prozent, und auf die 13,376 Geimpften, bei welchen überhaupt Erkrankungen beobachtet sind, bezogen, nicht 6.8 Prozent, sondern nur 3.6 Prozent. Bestehen aber bleibt gleichwohl die Tatsache, dass 476 Individuen durch die Serum-Schutzimpfung nicht vor einer Erkrankung bewahrt sind.

Es erhebt sich nunmehr die Frage : Haben denn diese Erkrankten auch genügende Mengen wirksamen Serums erhalten oder nicht, war vielleicht die Menge der ihnen eingespritzten I. E. ein unzureichende ? Wenn die Menge der eingespritzten I. E. in alle Fällen genau angegeben wäre, so würde sich diese Frage genau beantworten lassen; man brauchte

ja nur die 476 Erkrankungsfälle nach I. E. zu ordnen. Leider aber sind grade diese Angaben durchaus nicht bestimmt. Namentlich haben sich die Beobachter, welche über grössere Zahlen von Impfungen berichtet haben, vielfach auf summarische Angaben, wie 100-600 I. E. beschränkt. Lässt man alle diese diffusen Angaben unberücksichtigt, und zählt man nur die Fälle mit bestimmten Angaben, so erhält man folgende Uebersicht :

I. E.	Geimpfte.	Erkrankte.	Prozent.
50	30	2	7
100	147	12	8
150	6	4	66
200	1,148	53	4.6
250	89	12	13.5
300	81	8	26
400	6	4	66
500	639	35	5.4
600	496	96	20
1,000	14	10	71
1,500	4	3	75

Hiernach würde sich im grossen und ganzen das Ergebnis herausstellen, das je mehr I. E. eingespritzt sind, um so schlechter die Erfolge sich gestaltet haben. Eine solche Folgerung wäre aber gradezu widersinnig. Die niedrigen Prozentsätze, 4.6 bei 200 I. E. und 5.4 bei 500 I. E. erklären sich dadurch, dass in diesen Zahlen die grossen Summen der an grösseren Krankenanstalten oder in anderen grösseren Gemeinschaften vorgenommenen Impfungen enthalten sind, in welchen die Gefahr der Infektion naturgemäss lange nicht so gross war als wie in den Familien.

Wenn man nun auch wegen der Ungleichartigkeit des Materials keine bestimmten Schlüsse aus diesen Zahlen zu ziehen vermag, so bleibt doch die Tatsache beachtenswert, dass von 1,153 mit 500 bis 1,500 I. E. schutzgeimpften Individuen 144 gleich 12 Prozent innerhalb der Zeit von 48 Stunden bis 3 Wochen nach der Schutzimpfung erkrankt sind. In der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle ist die Erkrankung, wie ausdrücklich von den Berichterstattern hervorgehoben ist, eine sehr leichte gewesen. Die Fälle beweisen deshalb nicht etwa eine vollständige

Unwirksamkeit des Serums, sondern im Gegenteil eine deutliche, nicht zu verkennende Schutzwirkung. Aber, auch wenn wir diese Tatsache voranstellen, so beweisen diese Fälle immerhin, dass nicht unter allen Umständen, selbst durch die Einspritzung relativ grosser I. E.-Mengen, ein absoluter Schutz erzielt wird. Fragen wir nun nach den Ursachen des ungenügenden Schutzes in diesen Fällen, so könnte zunächst in Frage kommen die Qualität des Serums. Da in Deutschland das Serum einheitlich geprüft, und nur staatlich geprüftes Serum zur Anwendung gelangt, so kann dieser Faktor keine besondere Bedeutung beanspruchen. Eine Durchsicht der Tabelle ergiebt, dass im übrigen in der Mehrzahl der Fälle Höchster Serum angewendet ist. Also muss der ungenügende Schutz in anderen Momenten gesucht werden. Es kommen dabei in Betracht :

1. Die Intensität der Infektion;

2. Die Menge der von den schutzgeimpften Individuen aufgenommenen Bacillen, sowie die Virulenz derselben einerseits, und andererseits die individuelle Widerstandskraft der Geimpften, bedingt sei es durch guten, sei es durch schlechten Ernährungszustand, sei es durch komplizierende Erkrankungen, Infektionen anderer Art.

Eine genaue Analyse der in jedem einzelnen Falle die Unzulänglichkeit des Schutzes bedingenden Faktoren zu geben, ist nach den kurzen Mitteilungen auf den Fragebögen nicht möglich. Die Virulenz der Erreger ist niemals geprüft, der Gesundheits- und Ernährungszustand der Geimpften nicht notiert, über Komplikationen nur sehr selten berichtet worden, vermutlich weil in den Fragebögen diesbezügliche Fragen nicht ausdrücklich gestellt waren.

Es bleibt also hier eine Lücke, welche bei späteren Beobachtungen in jedem einzelnen Falle auszufüllen sein würde. Wir müssen deshalb an die gesamte Aerzte-Welt die Bitte richten, in denjenigen Fällen, in welchen Erkrankungen nach der Impfung beobachtet werden, die genannten Momente genau zu vermerken, und namentlich auch Untersuchungsmaterial von den betreffenden Kranken an die staatlichen Anstalten, welche sich mit dem Studium der Diphtherie-Bacillen beschäftigen, einzusenden, damit die Virulenz der betreffenden Errger genau festgestellt werde.

Was die Frage der schädlichen Nebenwirkungen des Diphtherie-Serums anlangt, so hat die Enquete die Unschädlichkeit desselben klar erwiesen. Immerhin sind aber auch einzelne Fälle beobachtet worden, in welchen Urtikaria und Gelenkschmerzen beobachtet worden sind. Vielleicht wird es gelingen, durch Anwendung hochwertigen, erwärmten Serums diese kleinen Unannehmlichkeiten zu beseitigen.

Was die bei der prophylaktischen Impfung einzuspritzende Menge von I. E. anlangt, so hat sich gezeigt, dass schon mit relativ geringen Dosen, 100-200 I. E. ein ganz brauchbarer Schutz erzielt werden kann. Da jetzt Sera zur Verfügung stehen, welche in einem ccm 1,000 I. E. enthalten, so würde es zweckmässig sein, eine solche Menge zur Einspritzung zu verwenden; etwas mehr schadet ja gewiss nicht.

Da die Impfung im Interesse der Gesamtheit geschieht, so müsste dieselbe auf Staats- oder Gemeindekosten vorgenommen werden da, wo der Einzelne nicht in der Lage ist, die Kosten der Impfung zu tragen.

Mit der prophylaktischen Serum-Einspritzung ist nun aber die Bekämpfung der Diphtherie nicht erledigt. Da, wie wir gesehen haben, die Gefahr einer Infektion und Erkrankung durch die Einspritzung selbst hoher I. E.-Mengen noch nicht vollständig beseitigt ist, so müsste ohne Rücksicht auf die Schutzimpfung dafür Sorge getragen werden, dass die erkrankten Individuen aus den Behausungen entfernt und im Krankenhause behandelt würden, wofern es nach Massgabe der äusseren Verhältnisse unmöglich ist, dieselben in genügender Weise zu isolieren. Eventuell müssen die bedrohten Individuen aus den Behausungen entfernt und erst dann wieder zugelassen werden, wenn die Erkrankung abgelaufen, *der Erkrankte bacillenfrei und die Wohnung gründlich desinfiziert ist.* Nur dann wird der volle Erfolg, die Verhütung der Ausbreitung der Krankheit zu erwarten sein. Der beamtete Arzt findet hier ein reiches Feld der Tätigkeit und vermag durch rechtzeitige Einleitung, sorgsame Ueberwachung und strenge Durchführung der zu treffenden Massnahmen sich hohe Verdienste um das Gemeinwohl zu erwerben.

Conclusions.

Par l'enquête concernant la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie, instituée de la part de l'Office Sanitaire Impérial, en Allemagne, il est constaté que 2,352 médecins ont inoculé 31,740 individus. Parmi ces médecins, 380 ont observé sur 13,376 inoculés 897 infections diphtériques, soit 2.8 p. c. 1,972 médecins ayant pratiqué des injections prophylactiques sur 18,564 individus n'ont vu aucune infection après ces injections. Ce fait seul suffit pour mettre hors de doute la valeur énorme du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.

Les raisons pour lesquelles, dans un nombre de cas du reste assez restreint, l'injection de doses même très élevées d'unités d'immunisation

n'a pas protégé les individus inoculés contre l'infection, demandent encore une étude plus approfondie.

En ce qui concerne la quantité de sérum qu'il faut employer dans les injections prophylactiques, l'expérience a démontré que des doses relativement minimes, telles que 100 à 200 unités, ont déjà une valeur prophylactique très réelle. On prépare maintenant des sérums qui contiennent 1,000 unités par centimètre cube; une injection de 1 centimètre cube est donc indiquée; une dose légèrement supérieure ne nuit pas.

Ces injections étant faites dans l'intérêt public, l'État ou les communes devraient en supporter les frais lorsque le malade est indigent.

La prophylaxie de la diphtérie ne se borne pas à l'injection de sérum. Nous avons vu que le danger d'infection et de contagion n'était pas complètement supprimé, même par l'injection de doses élevées de sérum. Il faut donc isoler les malades à l'hôpital lorsqu'on ne peut pratiquer un isolement suffisant à domicile. Ou bien, éventuellement, il faut éloigner l'entourage et ne lui permettre de réintégrer son domicile que lorsque le malade est guéri, *que tous les bacilles ont disparu des régions atteintes et lorsque la maison a été soumise à une désinfection complète.* Alors seulement on pourra obtenir le résultat cherché, c'est-à-dire empêcher la propagation de la maladie. Les médecins des services d'hygiène ont là un champ très vaste d'activité; en prenant à temps les mesures nécessaires, en veillant à leur stricte exécution et en exerçant une surveillance efficace, ils peuvent rendre à la santé publique des services considérables.

Tabelle A.

N°.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
			Ostpreussen.		
1	75	2	nach 3 Tage	Höchst.	1,000-1,500
2	60	2-3	— 1 1/2 Tagen leicht . . .	—	500-1,500
3	100	3-4	— 1-3 Tagen.	—	2-800
4	1	1	starb nach 1 1/2 Monat. . . .	—	600
5	13	1	nach 4 Wochen.	—	250
6	cc. 200	5	2 am Abend desselben Tages, 3 am folgenden Tage	—	200
7	cc. 10	2	nach 3 Wochen.	—	"
8	cc. 50	7	sobald die Kinder getrennt waren erkrankten sie nicht, sonst circa 20 %	—	600
9	3	3	nach 2-3 Tagen.	—	1.000
10	1	1	— 3 Wochen, Croup ohne Rachenaffektion. . .	—	200
11	25	1	— 3 1/2 Wochen.	—	2-300
12	5	2	6 resp. 8 Tage nach der Impfung.	—	200
13	1	1	nach 5 Tagen	—	600
14	cc. 300	1	— 8 Wochen.	—	200
15	5	1	— 11 Tagen	—	2-300
16	60	5-6	2 nach 24 Stunden, 4 nach 14 Tagen	—	2-300
17	22	1	nach 2 Tagen	—	3-300
18	15	15	nicht genau anzugeben, etwa nach 8 Tagen	—	4-800
19	10	1	nach einigen Tagen	—	500
20	60	2-3	innerhalb der nächsten Tage . .	—	4-500
21	30-50	4-5	— — — . .	—	2-600
22	cc. 8	1	nach 3 Monaten	—	600
23	11	3	— 3 Tagen	—	600
24	10	1	— 3 —	—	200
			Westpreussen.		
1	cc. 130	cc. 4	nach 4-10 Wochen leicht . . .	—	2-300
2	33	4	2 nach 1 Tage, 1 nach 2 Tagen, 1 nach 10 Tagen.	—	200
3	17	3	1 nach 2 Tagen, 1 nach 15 Tagen, 1 nach 8 Tagen	—	200

N°.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
4	7	1	nach 3 Wochen	Höchst.	4-600
5	4	4	— 48 Stunden	—	600
			Berlin.		
1	20-22	1	nach 3-4 Wochen	Behring und Aronsohn	150
2	6	3	— 1-2 —	Höchst.	600-1,000
3	5	2	— 3-5 Tagen	—	600
4	22	1	— circa 1 Woche leicht . .	—	12 × 100 6 × 600
5	2	2	— 16 Tagen	—	200
6	3	1	— 5 —	—	200
7	1	1	— 4 Wochen.	—	600
8	28	1	— 1 Woche	—	2-300
			Aus dem « Kaiserin Friedrich-Krankenhaus » in Berlin.		
1	bis 1896 581	18	3 am ersten Tage, die 15 anderen später.	—	60-150
2	1900-1902 332	2	1 nach 18 Tagen, 1 nach 11 Tagen	—	500
			« Krankenhaus Friedrichshain in Berlin ».		
1	363	9	nach 5-9 Tagen	—	600-1,000
			Brandenburg.		
1	2	1	nach 15 Tagen	—	100
2	30	1	— 1 Tage	—	200
3	4	2	— circa 4 Wochen leicht .	—	200
4	70	2	— 2-3 Tagen.	—	»
5	cc. 12	2-3	— circa 3 Wochen	Schering.	250
6	15	3	— 6 Tagen, 8 Wochen, 3 Monaten	—	250-400
7	23	2	— 1 Tage, 5 Tagen. . . .	—	200
8	7	4	— 3 Tagen, 1 Tage, 22 Tagen, 45 Tagen.	—	2-300
9	cc. 80	1	— 6 Wochen	—	500-1,000
10	3	1	— 3 —	—	»
11	10	1	— 10 Tagen	—	»
12	37	1	— 1-4 Tagen	—	1-200

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
13	6	3	— 4 Wochen	Schering.	500 }
14	9	1	— 3 $^1/_2$ Monaten	—	300
15	4	1	— 2 Tagen leicht	—	200-1,000
16	3	3	innerhalb 3 Wochen	—	"
17	4	1	nach circa 14 Tagen	—	600
18	50	5-6	1 nach 1 Woche, die andere nach 4-10 Wochen.	Ruete und Enoch.	250-600
19	14	1	nach 4 Tagen	Schering, Ruete und Enoch.	300
20	8	1	— circa 6 Wochen	Schering.	3-600
21	2	1	— 8 Tagen	Höchst.	500
22	3	1	— 3 Wochen.	—	3-500
23	13	1	— 5 —	—	600
			Pommern.		
1	50	1	nach 15 Stunden	Alle vorkommenden.	250-400
2	cc. 80-100	cc. 3 %	— 3-4 Wochen	Höchst-Hamburg.	150
3	20	1	— 4 Tagen	Sthamer-Noaki und Lamp.	200
4	6	2	— circa 2 Monaten (neue Epidemie)	Höchst.	200
5	3	2	— 3 Tagen leicht	—	600
6	27	2	— 20 resp. 28 Tagen. . . .	Ruete und Enoch.	600-1,100
7	1	1	— 3 Wochen.	Merck.	600
8	22	1	— 30 Tagen	Ruete und Enoch.	600
9	87	8	in den ersten Tagen, 1 nach 4 Wochen	Ruete, Enoch und Höchst.	Nr I.
10	cc. 120	1	nach 2 Tagen	Schering.	150-200
11	7	1	— 27 —	Höchst.	600
12	8	1	am gleichen Tage	—	2-600
13	47	4	nach wenigen Tagen, 1 nach 5 Wochen	Ruete und Enoch.	200
14	30	1	am ersten Tage	Höchst.	4-800

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
15	179	3	nach 3-5 Wochen	Höchst.	200
16	19	3	1 nach 3 Tagen, 1 nach 14 Tagen, 1 nach 6 Wochen	—	2-300
17	3	1	nach 2 Tagen	—	200
18	144	10	8 in 2-8 Monaten, 2 nach 5 Jahren	—	3-600
19	15	2	1 nach 8, 1 nach 15 Wochen . .	—	600
20	6	1	nach einigen Tagen	—	600
21	116	1	— 2 Jahren	—	600-1,000
22	5	1	— 2 Tagen	Ruete und Enoch.	500-1,000
23	12	4	— 4-5 Tagen.	Höchst.	200-250
24	cc. 500	4	— 10-14 Tagen	Schering.	200
			Posen.		
1	4	4	Alle 4 Kinder erkrankten einige Tage später an Scharlach . .	Schering.	100-150
2	11	2	nach 14 Tagen, nach 4 Wochen .	Höchst.	600
3	cc. 100	2	— circa 5-6 Wochen . . .	—	600-1,500
4	4	1	— 5 Tagen	Schering.	600
5	cc. 60	2	— 8 —	Höchst.	250
6	6	1	— 8 —	—	200
7	cc. 230	1	— 6 Wochen	Schering.	cc. 100
			Schlesien.		
1	1	1	nach 4 Tagen	Höchst.	*
2	1	1	— 1 Tage	—	600
3	5	1	— 5 Wochen.	—	400
4	80-100	1	— 3 Tagen	—	600
5	1	1	— 2 —	—	600
6	55	1	— 1 Tage	—	100-150
7	8	1	— 1 —	—	600
8	1	1	— 3 Tagen	—	600
9	3	1	— 1 Tage	—	600
10	cc. 50	3	— 2-3 Tagen leicht	Behring und Höchst.	100-600
11	cc. 15	1	— 8-14 —	Höchst.	100-300
12	4	1	— 3 Wochen.	—	600
13	102	1	— vielen Monaten	Aronsohn.	Nr 0 und

Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
4	3	nach einigen Tagen	Höchst.	150
67	1	— 5 Tagen	—	Nr 0 u. I.
4	1	— 1 Tage	—	300
12	1	— 24 Stunden	—	200-600
20	1	am selben Tage	—	400
67	3	nach 4 Wochen, nach 3 Monaten leicht	—	250-400
5	1	— 3 Tagen leicht	—	200
9	4	— circa 4-6 Wochen leicht. .	—	250-600
18	2	— 6-10 Tagen	—	600
20	2	— 8-10 —	—	4-500
167	2	— 7-8 Wochen	—	2-600
5	1	— 5 —	—	600
		Provinz Sachsen.		
3	1	nach 5 Tagen	Höchst.	200
6	1	— 24 Stunden.	—	200
9-10	3-4	— 8-21 Tagen	—	Nr II und III.
9	1	— 3 Wochen.	—	»
3	3	?	—	200
5	5	nach 2-4 Wochen	—	200
8	2	— 1 Woche	—	600
3	3	— 4 Wochen.	Behring.	»
5	2	— 1-2 Tagen	Höchst.	600
8	3	— 8-14 —	—	400-1,000
183	6	— 17 — bis 4 Wochen. .	—	100-200
2	1	— 14 —	—	300
2	2	— 4-6 —	—	400
25	3	1 nach einigen Tagen, 1 nach 6 1/2 Woche, 1 nach 8 Wochen.	—	100-500
14	1	nach 6 Wochen.	—	600
2	1	— 3 —	—	150
2	1	— 3-9 Tagen	—	»
3	1	— 3 Wochen	Ruete und Enoch.	600
35	6	— 8-10 Wochen.	Höchst.	200

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I.
20	1	1	nach 2 Wochen	Höchst.	2
21	4	1	— 8-14 Tagen	—	1
22	6	1	— 1 Tage	—	5
23	11	2	— 2 Tagen leicht	—	1,
24	7	2	— 1 Tage	—	1,
25	5	1 ?	— 10 Tagen (?)	Ruete und Enoch.	3
			Schleswig-Holstein.		
1	?	wenige.	bald	Ruete, Enoch und Höchst.	500-
2	13	4	nach 4-5 Tagen.	Ruete und Enoch.	20(
3	48	1	— 3 Tagen	Höchst.	
4	7	1	— 1 Tage	Merck.	6
5	cc. 100	2	— 6 Wochen.	Höchst und Merck.	5
6	120	1	— 8 Tagen	Höchst, Merck, Ruete und Enoch.	2
7	1	1	— 4 — leicht	Höchst.	2
8	25	1	— 1 Tage	—	6
9	3	1	— 4 Wochen.	—	3
			Hannover.		
1	4	1	nach 7 Tagen	Höchst.	3
2	10	2	einige nach 10-12 Stunden . .	—	
3	1	1	nach 2 Tagen	—	6
4	3	1	— 14 —	—	6
5	3	1	— 3 —	—	cc.
6	35	1	— 40 Stunden	—	2-
7	3	1	— 6 —	—	1,
8	5	1	— wenigen Tagen	—	5
9	4	1	— 2 Tagen	—	6
10	30	1	— 6 Wochen	—	1-
11	30	3	— 4-7 —	—	6
12	18	1	— 3 Tagen	—	2-
13	5	4	— circa 4 Tagen	—	6

N°.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
14	13	6	in den nächsten Wochen . . .	Höchst.	500
15	12	1	nach 6 Wochen	—	cc. 1,000
16	4	1	— 1 Tage	—	600
17	cc. 500	2	1 nach 21, 1 nach 68 Tagen . .	—	2-400
18	18	1	nach 8 Tagen	—	600
19	6	1	— 1 Tage	—	»
20	12	1	— 10 Tagen	Höchst und Schering	cc. 500
21	6	2	— 1-3 —	Höchst, Ruete und Enoch.	600
22	11	2	innerhalb 100 Tagen	Ruete Enoch, und Höchst.	200
23	55	12	bis zum dritten Tage	Höchst.	600
24	30-40	1	nach 3 Tagen	—	150-300
25	5	4	— 4 —	—	1-600
26	20	3	— 1 Tage	Ruete und Enoch.	200
27	6	1	— circa 14 Tagen	Sthamer Merck, Ruete und Enoch.	600
28	1	1	— 14 Tagen	»	»
29	5	1	— 2-3 Wochen	Höchst.	200
30	9	1	— circa 1 Tage	—	3-600
31	cc. 300	10-15	innerhalb 24 Stunden. In einem Falle nach 6 Wochen . . .	—	2-600
			Westfalen.		
1	33	6	nach 2-5 Tagen.	—	600
2	cc. 75	2	in den nächsten Tagen leicht . .	—	2-500
3	10	2-3	nach einigen Tagen	—	600
4	4	1	— 24 Stunden	Merck.	1,000
5	42	4	— 1, resp. 21, resp. 40, resp. 59 Tagen	Höchst.	2-300
6	6	1	— 2-3 Tagen.	—	600
7	8	1	— 14 —	—	600
8	40-50	10-12	— 3-6 — sehr leicht. . .	—	600
9	1	1	— 10 — leicht	—	200

Nº.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
10	5	1	nach circa 3 Monaten	Höchst.	600
11	17	1	— 1 Tage	—	200-350
12	3	1	— 12 Tagen	—	200
13	30	2	innerhalb 3 Tagen	—	28
14	3	1	nach 2 Tagen	—	600
15	25	3	— 2 —	—	*
16	7	1	— 4 —	—	600-1,000
17	50-60	einzelne.	— einigen Tagen	—	200
18	100	cc. 5	— 3-4 Tagen	—	*
			Hessen-Nassau.		
1	14	2	nach 3, resp. 5 Wochen . . .	—	600-1,200
2	200	3	— 3-6 Tagen.	Höchst, Schering, Ruete und Enoch.	1-200
3	10	5-6	— einigen Stunden	Höchst.	1,000
4	4	4	— — Tagen	—	200
5	2	1	— 3 Wochen	—	300
6	1	1	-- 3 Tagen	—	400
7	12	1	— 4 Wochen.	Merck und Höchst.	1,000
8	1	1	— 21 Tagen	Höchst.	600
9	2	1	— 7 1/2 Wochen.	—	600
10	4	1	— 1 Tage	—	1,000
11	2	1	— 1 —	—	500
12	20	1	— 3 Wochen	—	200
13	2	1	— 6 —	—	*
14	3	1	— 1 1/2 Jahren	—	1,000
15	3	1	— 7 Tagen	—	1,000
16	19	1	— 14 —	—	200
17	12	5	— 5-6 —	—	500
18	5	2	—	—	600
19	36	2	— 2 —	—	600
20	3	3	kurz darauf leicht	—	600
21	1	1	nach 16 Stunden leicht . . .	—	600
22	cc 180	2	einige aber sehr leicht, meist in den ersten Tagen	—	2-400

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
			Rheinland.		
1	4	3	nach 3 4 Tagen.	Höchst.	1,500
			—	Höchst, Merck, Ruete und Enoch.	200-1,000
2	9	1	nach 10 Wochen	Höchst.	2-300
3	4	1	— 4-5 Tagen.	—	200
4	2	1	— 3 —	—	600
5	9	6	— 4-8 —	—	500
6	1	1	— 4 —	—	600
7	65	4	2 nach 2 und 2 nach 4 Tagen. .	—	150-250
8	2	1	nach 24 Stunden	—	500
9	4	1	— 6 Wochen	—	500
10	cc. 12	2	— wenigen Stunden. . . .	—	»
11	3	1	— 3 Tagen	—	600
12	cc. 110	2	— 24 Stunden	—	600
13	6	1	— circa 8 Tagen.	—	»
14	3	1	— 4 Stunden.	—	250
15	4	2	— einigen Tagen	—	600
16	cc. 73	2-3	innerhalb 14 —	—	»
17	1	1	nach 24 Stunden	—	1,000
18	16	2	— 4 Wochen.	—	200
19	14	1	— 3 —	—	2-500
20	7	5	— 8 Tagen	—	1,000
21	1	1	— 5-8 —	—	600
22	2	1	— 3 —	—	500
23	cc. 8	1	— 24 Stunden	—	»
24	3	1	— 1 Tage	—	600-1,000
25	9	2	— 2-8 Tagen.	Höchst und Merck.	600-1,200
26	11	1	— 4 —	Höchst.	3-600
27	cc. 70	1	— 4 —	Behring.	»
28	7	1	— 6 Wochen.	Höchst.	Nr 0.
29	83	12	— 1-2 Tagen.	—	600
30	8	1	— 2 Monaten	—	400

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
31	cc. 60	3	nach 6-8 Wochen	Höchst,	2-600
32	cc. 150	2	— 14 Tagen	—	"
33	6	6	— 48 Stunden	Ruete und Enoch.	600-1,500
34	11	1	— 4 Monaten	Höchst.	200
			Sigmaringen.		
1	cc. 40	cc. 8	frühestens nach 2 Monaten . .	—	Nr 0.
2	3	1	nach 6 Tagen	—	200
3	25	cc. 10	— wenigen Tagen bis 6 Wochen	—	250-35[illegible]
			Bayern.		
1	cc. 30	1	nach 2 Monaten	—	200
2	9	9	— 5 Wochen leicht	—	200
3	11	1	— 8 Tagen	—	6-800
4	55	2	— 7 resp. 10 Tagen	—	500
5	6	6	— 1 Tage	—	1,500[illegible](?)
6	38	3	— 1 —	—	2-30[illegible]
7	2	1	— 14 Tagen leicht	Merck.	600
8	2	1	— 1 Tage	Ruete und Enoch.	60[illegible]
9	2	2	— 8 Tagen	Höchst.	"
10	9	1	— 10 Wochen	—	100 2[illegible]50
11	2	1	— 2 Tagen	—	300[illegible]
12	2	1	— 4 —	—	Nr I [illegible]I.
13	7	1	— 24 Stunden	—	200[illegible]
14	544	7	2 nach 2, 12, 68, 69 und 5 nach 2, 3, 29 Tagen	—	150-2[illegible]00
15	13	1	nach 12 Tagen leicht	—	Nr [illegible] II und I[illegible]II.
16	3	1	— circa 8 Tagen	—	60[illegible]
17	cc. 40	2	— 14 Tagen sehr leicht. . .	—	600-1[illegible]500
18	4	1	— 1 Tage	—	60[illegible]
19	7	2	— wenigen Tagen	—	20[illegible]
20	4	1	— 3 Wochen	Merck.	2-4[illegible]00

Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
		Königreich Sachsen.		
15	1	nach circa 14 Tagen	Höchst.	600
19	1	— — 8 Wochen	Höchst und Merck.	200
1	1	— 1 Tage	Höchst.	600
2	2	— einigen Tagen	—	300
10	2	— 1-2 Tagen.	—	600
2	1	— 1 Tage	—	Nr I
8	2	— 3-4 Tagen.	—	»
12	2	— 6 Wochen.	—	200
87	5	3 nach einigen Tagen, 1 nach 29, 1 nach 47 Tagen.	Ruete und Enoch.	150-300
3	1	nach 1 Tage.	Höchst.	100-250
6-7	2	— 3-5 Tagen.	—	3-800
32	1	— 1 Tage	Schering und Aronsohn.	2-500
4	1	— einigen Tagen	Höchst.	I
7	2	— 3-5 Tagen.	Höchst und Merik.	200
5	1	— 4 Wochen	Höchst.	600
40-50	3	— 18 Tagen resp. 4 5 Wochen.	—	1-300
11	1	— 6 —	—	500
60	1	— 3 —	—	200
		Württemberg.		
23	3	nach 4, 14, 25 Tagen	Höchst und Schering.	200-250
1	1	— 6 Wochen	Höchst.	600
10	2	— 6 resp. 8 Wochen . . .	—	600
12	1	— 24 Stunden	—	200
8	4	— 2 3 Tagen.	—	500
2	1	— 8 —	—	300
cc. 13	2	— 6-8 —	—	200
20	2	— 8 Wochen.	—	200
100	cc. 6	— 4-8 Tagen	—	cc. 100
11	1	— 3 —	—	1 300
cc. 400	cc. 6	in den ersten Tagen	—	250-500
cc. 19	1	nach 1 Tage	—	2-400

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
13	cc. 70	cc. 6	nach 2-10 Tagen	Höchst.	600
14	5	1	— 2 Tagen	—	120
15	1	1	— 1 1/2 Jahre	—	Nr 0
16	17	8	— 5-6 Tagen, 1 nach 1/4 Jahre.	—	250
17	4	1	— 3 4 Wochen	—	500
18	cc. 40	3	— 3-10 Tagen	—	100
19	4	1	— 2 Tagen	Merck	300
			Bäden.		
1	4	1	nach 2 Monaten	Höchst.	300
2	9	1	— 3 Wochen	Aronsohn und Behring.	•
3	12	1	— 9 Monaten	Höchst.	Nr I u.
4	cc. 160	12	— 1-2 Wochen	—	Nr I 1
5	18	2	1 nach 1 Tage, 1 nach 3 Wochen.	—	500
6	7	1	nach 1 Tage	—	600
7	3	1	— 1 —	—	600
8	3	3	— 1-2 Tagen	—	Nr I
9	6	1	— 1 Tage	—	Nr 0,
10	33	1	— 6 Monaten	—	250 3
11	122	5	— 21. 22, 23, 26, 28 Tagen. .	—	100-4
12	1	1	— 1 Tage	—	100
			Hessen.		
1	5	2	nach 2 resp. 3 Wochen . . .	—	600
2	18	5	(3 mit 600, 2 mit 100) innerhalb 8 Tagen	—	100 (1 600 (
3	1	1	nach einigen Tagen	—	100
			Mecklenburg-Schwerin.		
1	54	5-6	1 nach 4 Wochen, 2 nach circa 3 Wochen	—	2-60
2	109	2	nach 34 resp 39 Tagen . . .	—	200
3	cc. 500	1	— 164 Tagen	—	100, 2-30
4	6	1	— 8 —	—	400-6
5	8	8	— 6 Wochen	—	600
6	13	1	— 2 Tagen	—	250-1,0

Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
3	1	innerhalb 14 Tagen	Höchst.	500
4	1	nach 3 Tagen	—	600
		Sachsen-Weimar.		
18	1	nach 6 Wochen	—	5-600
		Mecklenburg-Strelitz.		
45	7	6 nach 1-2 Tagen, 1 nach 3-4 Wochen	—	»
c. 40	cc. 20	nach circa 8 Tagen.	—	Nr II
		Oldenburg.		
5	2	nach 6 Wochen.	—	600
c. 10	2	— 14 Tagen	Ruete und Enoch, Merik.	600
4	3	— 2 —	Höchst.	1,000
26	2	— 14 resp. 44 Tagen . . .	—	4-500
6	1	— 3-4 Tagen.	—	600
18	1	— 6 Wochen	—	2-300
		Braunschweig.		
3-4	3-4	innerhalb 8-14 Tagen	—	50-100
3	1	nach 1 1/2 Tage	—	600
10-12	cc. 6	»	—	600
5	1	nach 3 Tagen	—	500
6	1	— 45 —	—	600
9	1	— 1 Tage	—	1-200
75	2	— 5-8 Wochen	Merik, Ruete und Enoch.	1,000
		Sachsen-Meiningen.		
6	1	nach 9 Wochen.	Höchst.	Nr I 1/2
3	1	— 2 Tagen	Merik.	200
		Sachsen-Altenburg.		
20-30	(2)	einige in den ersten 3 Tagen . .	Höchst.	150-300
24	1	nach 1 Tage	—	2-300
		Sachsen-Coburg-Gotha.		
. 40	2	nach circa 8 Wochen	—	600
. 40	1	— — 3 —	—	600
6	4	— 3--6 Monaten.	—	II 1/2

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
			Anhalt.		
1	6	4	nach 25, 66, 69 und 75 Tagen .	Höchst.	300
			Schwarzburg-Sondershausen.		
1	6	2	nach 3 Wochen.	—	600
			Schwarzburg-Rudolstadt.		
1	1	1	nach 6 Tagen	—	1,000
			Schaumburg-Lippe.		
1	120	1	nach 6 Wochen	Behring.	cc. 300
			Lippe.		
1	cc. 150	cc. 5	in den ersten 8 Tagen. . . .	Merck, Ruete und Enoch.	500
			Bremen.		
1	12	2	nach 4 Tagen	Höchst.	600
			Hamburg.		
1	27	2	nach 4 Tagen	Höchst, Ruete und Enoch.	200
2	6	1	— 2 —	Höchst.	500
3	308	5	1 nach 2 Tagen, 2 nach 5-8 Wochen	Ruete und Enoch, Höchst.	300-600 .200-
4	5	1	nach 5 Tagen	Höchst.	600
			Elsass-Lotringen.		
1	6	1	nach 6 Wochen.	—	600
2	26	3	— 2, resp. 3 Tagen. . . .	—	600
3	3	2	— 8 Tagen	Behring.	
4	120	8	davon 8 innerhalb 30 Tagen, 1 nach 12 Stunden, 1 nach 5 Tagen, 2 nach 23 Tagen, 1 nach 25 Tagen, 2 nach 28 Tagen, 1 nach 30 Tagen, die andern nach Monaten . .	Höchst.	200
5	10	1	nach 10 Tagen	Inst. Pasteur, Paris.	10 ccm.
6	1	1	— 4 Wochen	Höchst.	600

Tabelle A[1].

—	Geimpft.	Erkrankt.
Königreich Preussen :		
Ostpreussen	1,085	71
Westpreussen	191	16
Berlin	88	12
Kaiserin Friedrich Krankenhaus ». Krankenhaus Friedrichshain »	1,276	29
Brandenburg	409	50
Pommern	1,084	60
Posen	415	13
Schlesien	1,034	37
Provinz Sachsen	362	55
Schleswig-Holstein	317	14
Hannover	1,174	73
Westfalen	479	48
Hessen-Nassau	506	42
Rheinland	768	74
Sigmaringen	68	19
Königreich Bayern	790	45
— Sachsen	335	30
— Württemberg	760	50
Grossherzogtum Baden	278	30
— Hessen	24	8
— Mecklenburg-Schwerin	697	21
— Sachsen-Weimar-Esenach	18	1
— Mecklenburg-Strelitz	85	27
— Oldenburg	6)	11
— Braunschweig	113	16
— Sachsen-Meiningen	9	2
— — -Altenburg	49	3
— — -Coburg-Gotha	86	7
Herzogtum Anhalt	6	4
— Schwarzburg-Sondershausen	6	2
— — -Rudolstadt	1	1
— Schaumburg-Lippe	120	1
— Lippe	150	5
Hansestadt Bremen	12	2
— Hamburg	346	9
Elsass-Lotringen	166	16
	13,376	904
	= 6.8 %	

Tabelle B.

—

Erkrankungen bis nach 2 Tagen.

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
			Ostpreussen.		
1	60	2-3	nach 1 1/2 Tagen leicht . . .	Höchst.	5-1,500
2	60	2	— 24 Tagen	—	2-300
3	100	3-4	— 1-3 Tagen.	—	2-800
4	22	1	»	—	2-300
5	cc. 200	5	2 am Abend desselben Tages, 3 am folgenden Tage . . .	—	200
			Westpreussen.		
1	33	3	nach 1 Tage	—	200
2	4	4	— 48 Stunden	—	600
3	17	1	— 2 Tagen	—	200
			Brandenburg.		
1	4	1	nach 2 Tagen	—	200-1,00
2	30	1	— 1 Tage	—	200
			Berlin.		
1	23	1	nach 1 Tage.	Schering.	200
2	7	1	— 1 —	—	2-300
3	37	1	— 1 —	Höchst.	1-200
4	581	3	— 1 —	—	60-150
			Pommern.		
1	50	1	nach 15 Stunden	Alle vorkommende.	150-40
2	120	1	— 2 Tagen	Schering.	250-20
3	8	1	am gleichen Tage	Höchst.	2-60
4	3	1	nach 2 Tagen	—	300
5	30	1	am ersten Tage.	—	4-80
6	5	1	nach 2 Tagen	Ruete und Enoch.	600-1,0
			Schlesien.		
1	1	1	nach 1 Tage.	Höchst.	600
2	1	1	— 2 Tagen	—	600

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
3	55	1	— 1 Tage	Höchst.	100-150
4	8	1	— 1 —	—	600
5	3	1	— 1 —	—	600
6	4	1	— 1 —	—	300
7	12	1	— 24 Stunden	—	2-600
8	20	1	am selben Tage.	—	400
			Provinz Sachsen.		
1	6	1	nach 24 Stunden	—	200
2	5	2	— 1-2 Tagen.	—	600
3	6	1	— 1 Tage	—	500
4	11	2	— 2 Tagen	—	1,000
5	7	2	— 1 Tage	—	1,000
			Schleswig-Holstein.		
1	7	1	nach 1 Tage	Merck.	600
2	25	1	— 1 —	Höchst.	600
			Hannover.		
1	10	?	einige nach 10-12 Stunden . .	—	»
2	1	1	nach 2 Tagen	—	600
3	35	1	— 40 Stunden	—	2-400
4	3	1	— 6 —	—	1,000
5	4	1	— 2 Tagen	—	600
6	4	1	— 1 Tage	—	500
7	6	1	— 1 —	—	»
8	6	1	— 1 —	Ruete und Enoch.	600
9	20	3	— 1 —	Ruete und Enoch.	200
10	9	1	— 1 —	Höchst.	3-600
11	cc. 300	10-15	14 innerhalb 24 Stunden In 1 Fall nach 6 Wochen	—	2-600
			Westfalen.		
1	4	1	nach 24 Stunden	Merck.	1,000
2	17	1	— 1 Tage	Höchst.	200-350
3	3	1	— 2 Tagen	—	»
4	25	3	— 1 Tage	—	»

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E
			Hessen-Nassau.		
1	10	5-6	nach einigen Stunden	Höchst.	1,0
2	4	1	— 1 Tage	—	1,0
3	2	1	— 1 —	—	50
4	36	2	— 2 Tagen	—	60
5	1	1	— 16 Stunden leicht . .	—	60
6	3	3	kurz darauf leicht	—	60
			Rheinland.		
1	65	2	nach 2 Tagen	—	150-2
2	2	1	— 24 Stunden	—	50
3	12	2	— wenigen Stunden. . . .	—	-
4	110	2	— 24 Stunden	—	6
5	3	1	— 4 —	—	25
6	1	1	— 24 —	—	1,0
7	8	1	— 24 —	—	-
8	3	1	— 1 Tage	—	600-1,
9	83	12	— 1-2 Tagen.	—	60
10	6	6	— 48 Stunden	Ruete und Enoch.	600-1,
			Bayern.		
1	6	6	nach 1 Tage	Höchst.	1,5
2	38	3	— 1 —	—	2-2
3	2	1	— 2 Tagen	—	3
4	2	1	— 1 Tage	Ruete und Enoch.	6
5	544	2	— 2 Tagen	Höchst.	150–
6	7	1	— 24 Stunden	—	2
7	4	1	— 1 Tage	—	6
			Königreich Sachsen.		
1	1	1	nach 1 Tage	—	6
2	10	2	— 1-2 Tagen	—	6
3	2	1	— 1 Tage	—	No
4	3	1	— 1 —	—	100-
5	32	1	— 1 —	Schering und Aronsohn.	2-5

N°.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
			Württemberg.		
1	12	1	nach 24 Stunden	Höchst.	200
2	19	1	— 1 Tage	—	2-400
3	5	1	— 2 Tagen	—	120
4	4	1	— 2 —	Merck.	300
			Baden.		
1	7	1	nach 1 Tage	Höchst.	600
2	18	1	— 1 —	—	500
3	3	1	— 1	—	600
4	3	3	— 1-2 Tagen.	—	N° II.
5	6	1	— 1 Tage	—	N° 0, I
6	1	1	— 1 —	—	100
			Braunschweig.		
1	3	1	nach 1 1/2 Tagen	—	600
2	9	1	— 1 Tage	—	1-200
			Sachsen-Altenburg.		
1	24	1	nach 1 Tage	—	2-300
2	30	2	— 2 Tagen	—	150-200
			Mecklenburg-Schwerin.		
1	13	1	nach 2 Tagen	—	250-1,000
			Mecklenburg-Strelitz.		
1	45	6	nach 1-2 Tagen.	—	»
			Oldenburg.		
1	4	3	nach 2 Tagen	—	1,000
			Sachsen-Meiningen.		
1	3	1	nach 2 Tagen	Merck.	
			Hamburg.		
1	6	1	»	Höchst.	500
2	308	1	»	Ruete und Enoch.	300-600
			Elsass-Lotringen.		
1	120	1	»	Pasteur.	10

Es erkrankten innerhalb 2 Tagen nach der Impfung.

	Zahl der Geimpften.	Zahl der Erkrankte
Königreich Preussen :		
Ostpreussen	360	15
Westpreussen	4	8
Brandenburg.	30	5
Pommern	88	6
Schlesien	103	8
Sachsen	19	8
Schleswig-Holstein	32	2
Hannover	387	27
Westfalen	21	6
Hessen-Nassau	20	14
Rheinland	145	29
Königreich Bayern	57	15
— Sachsen	38	6
— Württemberg	31	4
Grossherzogtum Baden	17	8
— Braunschweig.	12	2
— Sachsen-Altenburg	24	3
— Mecklenburg-Schwerin	13	1
— — -Strelitz	45	6
— Oldenburg.	4	3
— Sachsen-Meiningen	3	1
Hamburg	314	2
Elsass-Lotringen	120	1
Berlin	"	3
	0,000	183

Tabelle C.

Erkrankungen innerhalb 3 Tagen bis 3 Wochen.

N°.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
			Ostpreussen.		
1	75	2	nach 3 Tagen	Höchst.	1,000-1,500
2	cc. 10	2	— 3 Wochen	—	»
3	3	3	— 2-3 Tagen.	—	1,000
4	1	1	— 3 Wochen, Croup ohne Rachenaffektion . .	—	200
5	5	2	— 6 resp. 8 Tagen nach der Impfung.	—	200
6	1	1	— 5 Tagen	—	600
7	5	1	— 11 —	—	2-300
8	60	4	— 24 Stunden bis 14 Tagen. .	—	2-300
9	15	15	nicht genau anzugeben, etwa nach 8 Tagen	—	4-800
10	10	1	nach einigen Tagen	—	500
11	60	2-3	innerhalb der nächsten Tagen. .	—	4-500
12	30-50	4-5	— — — . .	—	2-600
13	11	3	nach 3 Tagen	—	600
14	10	1	— 3 —	—	200
			Westpreussen.		
1	33	1	1 nach 2 Tagen, 1 nach 10 Tagen.	—	200
2	17	2	1 nach 15 Tagen, 1 nach 8 Tagen.	—	200
3	7	1	nach 3 Wochen	—	4-600
			Berlin		
1	6	3	nach 1-2 Wochen	—	600-1.000
2	5	2	— 3-5 Tagen.	—	600
3	22	1	— circa 1 Woche	—	12 × 100 6 × 600
4	2	2	— 16 Tagen	—	200
5	3	1	— 5 —	—	200
6	28	1	— 1 Woche.	—	2-300

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
			Aus dem « Kaiserin Friedrich Krankenhaus », Berlin.		
1	bis 1896 581	15	die ander später	Höchst.	60-150
2	1900-1902 332	2	1 nach 18 Tagen, 1 nach 11 Tagen	—	500
			Krankenhaus Friedrichshain.		
3	363	9	nach 5-9 Tagen.	—	600-1,000
			Brandenburg.		
1	2	1	nach 15 Tagen	—	100
2	70	2	— 2-3 —	—	-
3	cc. 12	2-3	— circa 3 Wochen	Schering.	250
4	15	1	— 6 Tagen (8 Wochen, 3 Monaten).	—	250-400
5	23	1	— 1-5 Tagen.	—	200
6	7	1	— 3-45 —	—	2-300
7	3	1	— 3 Wochen	—	-
8	10	1	— 10 Tagen	—	-
9	37	2	— 1-4 —	—	1-200
10	50	1	— 1 Woche	Ruete und Enoch.	500-600
11	3	3	innerhalb 3 Wochen	Schering.	-
12	4	1	nach 14 Tagen	—	600
13	14	1	— 4 —	Ruete und Enoch.	300
14	2	1	— 8 —	Höchst.	[illegible]00
15	3	1	— 3 Wochen	—	3-500
			Pommern.		
1	20	1	nach 4 Tagen	Sthamer, Noaki und Lamp.	200
2	3	2	— 3 — leicht	Höchst.	600
3	27	1	— 20 —	Ruete und Enoch.	600-1,000
4	1	1	— 3 Wochen.	Merck.	600
5	87	7	in den ersten Tagen	Ruete und Enoch.	-

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
6	47	3	nach wenigen Tagen	Reute und Enoch.	200
7	19	2	1 nach 3 Tagen, 1 nach 14 Tagen.	Höchst.	2-300
8	6	1	nach einigen Tagen	—	600
9	12	4	— 4-5 Tagen.	—	200-250
10	cc. 500	4	— 10-14 Tagen	Schering.	200
			Posen.		
1	11	1	nach 14 Tagen, 4 Wochen . .	Höchst.	600
2	4	1	— 5 —	Schering.	600
3	cc. 60	2	— 8 —	Höchst.	250
4	6	1	— 8 —	—	200
			Schlesien.		
1	1	1	nach 4 Tagen	—	»
2	80-100	1	— 3 —	—	600
3	1	1	— 3 —	—	600
4	cc. 50	3	— 2-3 Tagen leicht. . . .	Behring, Höchst.	1-600
5	cc. 15	1	— 8-14 —	Höchst.	1-300
6	4	1	— 3 Wochen.	—	600
7	4	3	— einigen Tagen	—	150
8	67	1	— 5 Tagen	—	Nr 0 u. I.
9	5	1	— 3 — leicht	—	200
10	18	2	— 6-10 Tagen	—	600
11	20	2	— 8-10 —	—	4-500
			Provinz Sachsen.		
1	3	1	nach 5 Tagen	—	200
2	9-10	3-4	— 8-21 Tagen	—	Nr I und III.
3	9	1	— 3 Wochen	—	»
4	5	3	— 2-4 —	—	200
5	8	2	— 1 —	—	600
6	8	3	— 8-14 Tagen	—	100-1,000
7	183	3	— 17 Tagen	—	1-200
8	2	1	— 14 —	—	300

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
9	2	2	nach 4-6 Tagen.	Höchst.	400
10	25	1	1 nach einigen Tagen	—	1-500
11	2	1	nach 3 Wochen	—	150
12	2	1	— 8-9 Tagen.	—	»
13	3	1	— 3 Wochen	Ruete und Enoch.	600
14	1	1	— 2 —	Höchst.	200
15	4	1	— 8-14 Tagen	—	100
16	5	1	— 10 —	Höchst, Ruete und Enoch.	300
			Schleswig-Holstein.		
1	?	Wenige.	bald	Ruete, und Enoch und Höchst.	500-1,5[illegible]0
2	13	4	nach 4-5 Tagen.	Höchst, Ruete und Enoch.	200-3[illegible]0
3	48	1	— 3 —	Höchst.	»
4	120	1	— 8 —	Höchst, Ruete und Enoch.	20[illegible]
5	1	1	— 4 — leicht	Höchst.	20[illegible]0
			Hannover.		
1	4	1	nach 7 Tagen	—	3[illegible]0
2	3	1	— 14 —	—	6[illegible]0
3	3	1	— 3 —	—	cc. 4[illegible]0
4	5	1	— wenigen Tage . . .	—	50[illegible]0
5	18	1	— 3 Tagen	—	2-6[illegible]0
6	5	1	— circa 4 Tagen	—	60[illegible]
7	13	4	in den nächsten Wochen . . .	—	50[illegible]
8	cc. 500	6	1 nach 21 Tagen	—	2-40[illegible]0
9	18	1	nach 8 Tagen	—	600[illegible]
10	12	1	— 10 —	Höchst und Schering.	cc. 500
11	6	1	— 1-3 —	Höchst, Ruete und Enoch.	600
12	55	12	bis zum dritten Tage	Höchst.	600
11	40	1	nach 3 Tagen	—	150-2[illegible]

Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
5	4	nach 4 Tagen	Höchst.	1-600
6	1	— circa 14 Tagen	Sthamer, Merik, Ruete und Enoch.	600
1	1	— 14 Tagen	"	"
5	1	— 2-3 Wochen	Höchst.	200
		Westfalen		
33	6	nach 2-5 Tagen	—	600
cc. 75	2	in den nächsten Tagen leicht . .	—	2-500
10	2-3	nach einigen Tagen	—	600
42	2	— resp. 21 Tagen	—	2-300
6	1	— 2-3 Tagen	—	600
8	1	— 14 —	—	600
40-50	10-12	— 3-6 — sehr leicht. . .	—	600
1	1	— 10 — leicht	—	200
3	1	— 12 —	—	200
30	2	— 3 —	—	28
7	1	— 4 —	—	600-1,000
50-60	2	— einigen Tagen	—	200
100	cc. 5	— 3-4 Tagen.	—	"
		Hessen-Nassau.		
14	1	nach 3 Tagen	Höchst, Schering, Ruete und Enoch.	1-200
200	3	— 3-6 Tagen	Höchst, Schering, Ruete und Enoch.	1-200
4	4	— einigen Tagen	Höchst.	200
2	1	— 3 Wochen	—	300
1	1	— 3 Tagen	—	400
1	1	— 21 —	—	600
20	1	— 3 Wochen	—	200
3	1	— 7 Tagen	—	1,000
19	1	— 14 —	—	200

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E
10	12	5	nach 5-6 Tagen	Höchst.	500
11	180	2	aber sehr leicht, meist in den ersten Tagen	—	2-40
			Rheinland.		
1	4	3	nach 3-4 Tagen	—	1,50
2	4	1	— 4-5 —	—	200
3	2	1	— 3 —	—	600
4	9	6	— 4-8 —	—	500
5	1	1	— 4 —	—	600
6	65	2	— 2-4 —	—	150-2
7	3	1	— 3 —	—	600
8	6	1	— circa 8 Tagen	—	»
9	4	2	nach einigen Tagen	—	600
10	cc. 73	2-3	innerhalb 14 Tagen	—	»
11	14	1	nach 3 Wochen	—	2-50
12	7	5	— 8 Tagen	—	1,00
13	1	1	— 5-8 —	—	50C
14	2	1	— 3 —	—	60C
15	9	2	— 2-8 —	Höchst und Merck.	600-1,
16	11	1	— 4 —	Höchst.	3-6C
17	cc. 70	1	— 4 —	Behring.	»
18	cc. 151	2	— 14 —	—	»
			Sigmaringen.		
1	3	1	nach 6 Tagen	—	200
2	25	5	— wenigen Tagen	—	250 3
			Bayern.		
1	11	1	nach 8 Tagen	—	6-80C
2	55	2	— 7-10 Tagen	—	500
3	2	1	— 14 —	Merck .	600
4	2	2	— 8 —	Höchst.	»
5	2	1	— 4 —	—	Nr 1
6	544	2	— 12-3 —	—	150-2C

[G]eimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
13	1	nach 12 Tagen leicht	Höchst.	Nr II und III.
3	1	— circa 8 Tagen.	—	600
40	2	— 14 Tagen sehr leicht. . .	—	600-1,500
7	2	— wenigen Tagen	—	200
4	1	— 3 Wochen	Merck.	2-400
		Königreich Sachsen.		
15	1	nach circa 14 Tagen	Höchst.	600
2	2	— einigen Tagen	—	300
8	2	— 3-4 Tagen.	—	"
87	3	3 nach einigen Tagen	Ruete und Enoch.	150-300
6–7	2	— 3 5 Tagen.	Höchst.	3-800
4	1	— einigen Tagen	—	I
7	2	— 3-5 Tagen.	Höchst und Merck.	200
10-50	1	— 18 Tagen, 4-5 Wochen . .	Höchst.	1-300
11	1	— 6 —	—	500
60	1	— 3 —	—	200
		Württemberg.		
23	3	nach 4, 14, 25 Tagen	Höchst, Schering.	150-250
8	4	— 2-3 Tagen.	Höchst.	200
2	1	— 8 —	—	300
13	2	— 6-8 —	—	200
100	cc. 6	— 4-8 —	—	cc. 100
11	1	— 3 —	—	1-300
400	cc. 6	in den ersten Tagen	—	250-500
70	cc. 6	nach 2-10 Tagen	—	600
17	9	— 5-6 —	—	250
40	3	— 3-10 —	—	100
		Baden.		
9	1	nach 3 Wochen	Aronsohn und Behring.	"
160	12	— 1-2 —	Höchst.	Nr I ½

Nr.	Geimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	[illegible]
3	18	1	nach 1 Tage, nach 3 Wochen. .	Höchst.	
4	122	1	— 21 Tagen	—	1[illegible]
			Hessen.		
1	5	2	nach 2-3 Wochen	—	
2	18	5	(3 mit 600, 2 mit 100) innerhalb 8 Tagen	—	20[illegible] 1[illegible]
3	1	1	nach einigen Tagen	—	
			Mecklenburg-Schwerin.		
1	54	2	2 nach circa 3 Wochen . . .	—	[illegible]
2	6	1	— 8 Tagen	—	4[illegible]
3	3	1	— 14 —	—	
4	4	1	— 3 —	—	
			Mecklenburg-Strelitz.		
1	cc. 40	cc. 20	nach circa 8 Tachen	—	[illegible]
			Oldenburg.		
1	cc. 10	2	nach 14 Tagen	Ruete und Enoch, Merck.	
2	26	1	— 14-44 Tagen	Höchst.	[illegible]
3	6	1	— 3-4 —	—	
			Braunschweig.		
1	4-3	3-4	innerhalb 8-14 Tagen	—	5[illegible]
2	5	1	nach 3 Tagen	—	
			Sachsen-Coburg-Gotha.		
1	cc. 40	1	nach circa 3 Wochen	—	
			Schwarzburg-Sondershausen.		
1	6	2	nach 3 Wochen	—	
			Schwarzburg-Rudolstadt.		
1	1	1	nach 6 Tagen	—	[illegible]

eimpft.	Erkrankt.	Zeit der Erkrankung.	Serum-Art.	I. E.
		Lippe.		
150	cc. 5	in den ersten 8 Tagen	Merck, Ruete und Enoch.	500
		Bremen.		
12	2	nach 4 Tagen	Höchst.	600
		Hamburg.		
27	2	nach 4 Tagen	Höchst, Ruete und Enoch.	200
5	1	— 5 —	Höchst.	600
		Elsass-Lotringen.		
26	3	nach 2-3 Tagen	—	€00
3	2	— 8 —	Behring.	I
120	1	— 5 —	Höchst.	200
10	1	— 10 —	Inst. Pasteur, à Paiis.	10 ccm.

Demnach sind erkrankt innerhalb 3-21 Tagen nach der Impfung :

Königreich Preussen :	
Ostpreussen	44
Westpreussen	4
Berlin	10
« Kaiserin Friedrich-Krankenhain »	17
« Krankenhaus Friedrichshaus »	9
Brandenburg	21
Pommern	26
Posen	5
Schlesien	17
Provinz Sachsen	27
Schleswig-Holstein	7
Hannover	39
Westfalen	39
Hessen-Nassau	21
Rheinland	35
Sigmaringen	6
Königreich Bayern	16
— Sachsen	16
— Württemberg	39
Grossherzogtum Baden	15
— Hessen	8
— Mecklenburg-Schwerin	5
— — -Strelitz	20
— Oldenburg	4
— Braunschweig	5
— Sachsen-Coburg-Gotha	1
Herzogtum Schwarzburg-Sondershausen	2
— — -Rudolstadt	1
— Lippe	5
Hansestadt Bremen	2
— Hamburg	3
Elsass-Lotringen	7
Summa	476

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES

Troisième question. — *De la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

Rapport présenté par M. le Dr NETTER,
Professeur agrégé à la faculté de médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital Trousseau.

Le Congrès de 1900 a mis à l'ordre du jour la question des injections prophylactiques du sérum antidiphtérique, et je suis chargé de vous faire connaître l'état de la question en France.

En 1900, les documents français étaient relativement assez rares. Roux, Martin et Chaillou, Moizard, avaient dès 1894 et 1895 montré que les enfants non diphtériques, admis dans le service de la diphtérie et injectés au moment de leur entrée, ne contractaient pas la diphtérie. Louis Martin, en 1899, avait fait connaître les heureux résultats d'injections préventives à Flaviac, près de Privas. MM. Fleury, Raynaud et Chevalet avaient rapporté au Congrès même de 1900 l'histoire remarquable d'une épidémie dans un orphelinat de Saint-Étienne, enrayée par les injections de sérum. Un certain nombre de médecins des épidémies avaient envoyé à l'Académie de médecine des relations d'épidémies où l'effet préventif du sérum était bien établi. La littérature médicale française était toutefois relativement peu représentée dans les documents ayant trait aux injections prophylactiques. Les États-Unis, la Russie, l'Italie, la Hongrie, l'Allemagne, fournissaient des matériaux incomparablement plus abondants, ainsi que je pouvais m'en assurer en 1901, à l'occasion d'un travail auquel je ferai plusieurs fois allusion.

Dans ces dernières années, la situation a sensiblement changé et nous pouvons apporter au Congrès de 1903 la preuve que la question des

injections préventives de sérum antidiphtérique a fait en France de remarquables progrès.

Nous commencerons par faire connaître le sentiment de plusieurs de nos corps savants les plus autorisés, qui ont affirmé l'efficacité des injections préventives de sérum antidiphtérique et préconisé leur emploi.

Nous indiquerons ensuite le nombre et l'origine des inoculations préventives pratiquées en France, qui servent de base à ce rapport.

Nous montrerons, à l'aide de ces documents, l'utilité, l'innocuité des injections et les doses de sérum qu'il y a lieu d'employer.

Cela fait, nous chercherons à préciser les diverses indications des injections préventives.

Des propositions très sommaires serviront de résumé à cette étude et en dégageront les conclusions essentielles.

I

La Société de pédiatrie de Paris, après une longue discussion à laquelle ont pris part MM. Guinon, Villemin, Netter, Ausset, Barbier, Comby, Sevestre et Moizard, a émis à l'unanimité, en 1901, le vote suivant :

« La Société de pédiatrie, affirmant que les injections préventives de sérum antidiphtérique ne présentent aucun danger sérieux et confèrent l'immunité dans des proportions considérables pendant plusieurs semaines, en recommande l'emploi dans les agglomérations d'enfants et dans les familles où une surveillance scientifique est impossible. »

Le Comité consultatif d'hygiène publique de France, en 1902, a approuvé les instructions au sujet de la diphtérie rédigées par MM. Proust et Roux et dans lesquelles se trouvent les paragraphes suivants :

« De tous les moyens préventifs, le plus efficace consiste à injecter à toutes les personnes qui ont été exposées à la contagion 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Cette injection ne présente aucun inconvénient et met à l'abri de la diphtérie pour une dizaine de jours, ce qui est très suffisant dans la pratique. D'ailleurs, si le danger de contagion persistait plus longtemps, on renouvellerait l'injection.

« Ces injections préventives ont été pratiquées un très grand nombre de fois. Les résultats qu'elles donnent sont tout à fait satisfaisants. Des épidémies de diphtérie ont été arrêtées dans des écoles par l'injection préventive pratiquée sur tous les élèves. Cette mesure vaut beaucoup mieux que le licenciement, qui a presque toujours pour effet de disséminer la maladie. On ne saurait trop recommander les injections préventives dans les familles pauvres, où les chances de contagion sont très

grandes à cause de l'entassement dans un logement étroit et du manque de soins hygiéniques. »

L'Académie de médecine de Paris, à la suite d'un rapport de M. le Dr Sevestre, à l'occasion d'une communication faite le 28 janvier 1902 par MM. Netter, Bourges et Bergeron, a voté le 28 avril 1902 les propositions suivantes :

« 1° Les injections préventives de sérum à la dose de 5 ou au plus de 10 centimètres cubes ont une action manifeste, elles produisent l'immunisation chez les enfants exposés à contracter la diphtérie. Elles n'ont jamais donné lieu à des accidents sérieux et produisent tout au plus, dans un certain nombre de cas, des éruptions passagères, plus rarement encore quelques douleurs articulaires. Malheureusement, la période d'immunisation n'a qu'une durée peu prolongée, trois ou quatre semaines au plus. Dans les cas rares où, malgré l'injection, la diphtérie est survenue, elle était particulièrement bénigne ;

« 2° Les injections de sérum sont particulièrement indiquées dans les familles où s'est développé un cas de diphtérie, pour préserver de la contagion les autres enfants ;

« 3° Les injections préventives sont également indiquées pour les enfants appartenant à une agglomération (école, crèche, salle d'hôpital) dans laquelle a été signalé un cas de diphtérie ;

« 4° Même en l'absence d'un cas de diphtérie constatée, elles peuvent être indiquées dans certaines conditions spéciales (services de rougeole, de scarlatine). Toutefois, pour la rougeole, l'action préventive paraît moins certaine, les doses de sérum doivent être plus fortes et plus souvent répétées ;

« 5° La pratique des injections préventives ne dispense nullement des autres mesures prophylactiques : désinfection et isolement; mais elle les rend à la fois plus faciles et plus efficaces. »

Nous avons tenu au début de ce rapport à montrer combien l'accord est établi entre les principaux corps savants compétents; sous d'aussi précieux patronages la méthode devait faire et a fait de rapides progrès. La libéralité avec laquelle le sérum antidiphtérique est mis en France à la disposition des médecins pour la population ressortissant de l'assistance publique a également contribué à la vulgarisation de la méthode. Nous devons bien signaler un certain émoi de la plupart des sociétés médicales d'arrondissement de Paris, qui ont protesté contre un projet de circulaire à adresser par l'administration dans les familles ayant des enfants diphtériques. Mais ces protestations n'étaient pas inspirées par

une opposition au principe des injections préventives, mais par une prévention contre l'intervention de l'administration dans une question qui, à leur idée, devait être décidée par les médecins traitants.

Nous avons voulu borner à cet exposé cette première partie de notre rapport. Pour suivre l'évolution de la question dans ces trois dernières années, il serait indispensable de lire tout au moins la longue discussion de la Société de pédiatrie de mai à juin 1901, la discussion de la même société en 1902, sur les injections préventives systématiques dans les salles d'hôpital, la communication de MM. Netter, Bourges et Bergeron sur les injections préventives dans les familles, le rapport de M. Sevestre à l'Académie de médecine.

II

DÉTAIL DES INJECTIONS PRÉVENTIVES EN FRANCE.

Nous avons connaissance des résultats de plus de 11,300 injections de sérum antidiphtérique pratiquées en France dans un but prophylactique.

Nous indiquons dans les tableaux qui suivent la nature et l'origine d'un certain nombre de ces injections.

Notre part personnelle est assez élevée et à la fin du mois de mai elle atteignait le total de 4,473 enfants inoculés préventivement et se répartissant comme suit :

I. — *Injections dans les familles de sujets atteints de diphterie.*

A. Clientèle de l'hôpital	16 mars-31 décembre 1901	(1) 502 enfants.
	Janvier-17 juillet 1903	(2) 635 —
B. En ville		35 —

II. — *Injections dans les salles après apparition d'un cas de diphtérie.*

Environ	200 enfants.

III. — *Injections préventives dans une école.*

Décembre 1902 (Drs Kahn et Bigart)	164 enfants.

IV. — *Injections systématiques renouvelées tous les vingt-huit jours au moins.*

1° Service de la rougeole	En 1899	843 enfants.
	En 1902	355 —
2° Scarlatine	En 1900	325 —
	En 1902	244 —

(1) Appartenant à 251 familles.
(2) — 260 —

3° Douteux, à partir du 1er juin 1901 . . . . 451 enfants.
4° Coqueluche, en 1903 . . . . 66 —
5° Service de médecine depuis le 28 mai 1902 (filles) et 28 juillet 1902 (garçons) . . . . 653 —

Les chiffres suivants représentent les inoculations d'un certain nombre de nos confrères :

Hôpital Trousseau (Dr Guinon).

Épidémie de la Salpêtrière en 1901 152
Familles de diphtériques en 1902. . . . . (1) 963
Pavillon de la rougeole en 1903 144
— de la scarlatine en 1903 148
— des douteux en 1903 169

(Dr Moizard).

Enfants non diphtériques ayant séjourné au pavillon 53

Enfants malades (Dr Roux).

Enfants non diphtériques admis au pavillon. 128

Enfants malades (Dr Marfan).

Familles de diphtériques 500

Enfants malades (Dr Moizard).

Inoculations dans des salles après apparition de cas de diphtérie 71
— dans les familles en ville 20

Enfants malades (Dr Richardière).

Pavillon de la rougeole 8 juin-31 décembre 1901 248

Enfants malades (Dr Comby).

Pavillon de la rougeole en 1902 600

Enfants malades (Dr Variot).

Pavillon de la rougeole en 1903 230

Enfants malades (Dr Villemin).

Salle de chirurgie, cas intérieurs. 16

(1) Appartenant à 483 familles.

Hôpital Bretonneau (Dr Josias).

Familles de diphtériques en 1901-1902 . . . .
— — en 1903 . . . .
Enfants de la salle Labric . . . .
Pavillon de la rougeole en 1902 . . . .
— de la scarlatine en 1902. . . . .
— de la coqueluche en 1902 . . . .

Hôpital Bretonneau (Dr Sevestre).

Familles de diphtériques 1902-1903 . . . .
Pavillon de la rougeole en 1903 . . . .
— de la scarlatine en 1903. . . . .

Hôpital Hérold (Dr Barbier).

Familles de diphtériques . . . .

Enfants assistés (Dr Hutinel).

Inoculations dans les salles après cas intérieur. . . . .

Bastion 29 (Dr Chantemesse).

Enfants non diphtériques mélangés aux diphtériques. . . . . .

Hôpital Pasteur (Dr Louis Martin).

Familles de diphtériques . . . .

Asile Michelet (Drs Potocki, Henry Thierry et Martin).

Femmes enceintes . . . .
Nouveaux-nés . . . .

Hôpital Saint-Joseph (Dr Henri Leroux).

Salles d'hôpital après cas intérieur . . . .

Orphelinat de Chatillon-sous-Bagneux (Dr Bourganel)

Foyer épidémique . . . .

Les documents précis émanant de la province sont bie breux. Sans nous indiquer de chiffres précis, les Drs A Haushalter de Nancy, Brunon de Rouen, Monnier et Ol Moussous de Bordeaux, Bezy de Toulouse, Baumel d d'Astros de Marseille, Roussel de Saint-Etienne, Weil de fait connaître les sentiments nettement favorables aux in tives qui leur ont donné de bons résultats

Nous relevons, d'autre part, les nombres suivants :

(*Drs Fleury-Raynaud et Chevallet.*)

Orphelinat du Rez à Saint-Étienne 135

(*Dr Delbecq.*)

Epidémie des Huttes, près Gravelines (familles) 47

(*Drs Henry Thierry et Bertail.*)

Epidémie à Ancy-le-Franc (familles) 6

(*Dr Monnier, Nantes.*)

Inoculations dans un hôpital marin 25

III

DES INJECTIONS PRÉVENTIVES EN GÉNÉRAL.

1° *Immunité conférée par les injections. — Sa durée. — Bénignité de la diphtérie chez les sujets immunisés.*

Dans notre communication de 1901, nous avions analysé 34,350 injections préventives et montré que l'immunisation est à peu près constante. Un premier groupe de 6,769 injections n'avait présenté aucun cas ultérieur de diphtérie. Un deuxième, de 17,245, en donne 45, soit 2.5 p. m. Le dernier groupe, de 10,336, donne une proportion de 1.55 p. c.; mais il comprend des cas survenus après la période pendant laquelle l'immunité est conférée et dans beaucoup de cas, la quantité de sérum a été trop faible.

L'analyse de nos observations personnelles et des autres observations françaises récentes nous montre que, exception faite des cas de rougeole, sur lesquels nous reviendrons, l'immunisation est à peu près absolue du deuxième au vingt-huitième jour. S'il y a des exceptions, elles semblent devoir être toujours, comme dans les trois cas personnels, des diphtéries seulement bactériologiques. Il s'agit, dans ces cas, de douleurs de gorge accompagnées de rougeur et même parfois d'herpès. Quand l'examen bactériologique révèle la présence du bacille de Loeffler, on porte en pareil cas le diagnostic de diphtérie. Nous pensons que bien souvent ce diagnostic en pareil cas n'est pas justifié et qu'il s'agit simplement d'angines banales chez des sujets dont la gorge renfermait avant l'injection le bacille de Loeffler, bacille que n'a pas fait disparaître l'injection de sérum.

Chez un certain nombre de sujets, la diphtérie fait son apparition dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection. L'immunité n'est pas encore installée. Chez d'autres, elle apparaît plus de vingt-huit jours après l'injection. L'action préventive ne s'exerce plus.

C'est ainsi que dans nos injections préventives familiales en 1901, 502 inoculés ont donné 7 cas dans les vingt-quatre heures, 6 après vingt-huit jours, proportion sensiblement analogue à celle que l'on trouve chez les enfants non inoculés. Sur 491 non inoculés, il y a eu 8 cas dans les vingt-quatre premières heures, 6 après le vingt-huitième jour.

Nos observations ultérieures, celles des autres médecins, sont tout à fait d'accord avec les résultats précédents.

Sur les enfants inoculés à Flaviac, en 1898, par M. Martin, un seul a été pris trente-deux jours après l'inoculation.

La protection absolue conférée par les injections préventives est, comme on le voit, de courte durée; mais dans les circonstances ordinaires, cette durée est suffisante. Il existe, évidemment, des expériences et des observations établissant que le bacille diphtérique conserve parfois sa virulence en dehors du corps humain plusieurs mois et même des années. Nous savons parfaitement que le bacille de Loeffler peut persister fort longtemps dans la gorge des sujets qui ont eu la diphtérie et qui, par suite, peuvent transmettre cette maladie. Mais les contagions de cette nature constituent l'exception et, en thèse générale, quand le sujet injecté a perdu son immunité, les sources de contagion ont disparu ou sont devenues à peu près inoffensives. Là où elles subsistent, rien n'empêche au reste de renouveler l'injection préventive au bout de quatre semaines, pratique qui, on le verra, doit être recommandée dans les services hospitaliers où les dangers de contracter la diphtérie existent à peu près sans interruption.

Nous avons montré avec des faits personnels que, *dans les cas où un sujet injecté préventivement est atteint néanmoins de diphtérie, celle-ci présente une bénignité remarquable.* Lorsque l'action préservatrice n'est pas encore ou n'est plus suffisante pour conférer une immunité absolue, cette action se traduit néanmoins par une bénignité de la maladie.

Sur les treize diphtéries survenues en dépit des injections préventives, soit le premier jour, soit après les quatre semaines, il n'y a eu aucun décès, aucun cas sérieux.

4 fois la maladie a été insignifiante.
6 — — — légère.
3 — — — moyenne.

Sur les 87 cas de diphtérie chez des frères et sœurs non injectés, il y a eu 18 décès, soit 20 p. c., et 38 cas graves, au moins 43.7 p. c.

Si l'on envisage seulement les cas éclatant pendant les premières vingt-quatre heures et après la quatrième semaine, nous trouvons sur les 14 cas observés chez les sujets non inoculés une proportion de 40 cas graves et 26.6 décès sur 100.

Comme dans la vaccination antivariolique, le bon effet de l'injection préventive est encore évident là où elle n'a pu procurer l'immunisation complète.

2° *Innocuité des injections.*

Nous ne contestons pas qu'une injection préventive de sérum ne puisse déterminer quelques inconvénients ; mais que pèsent ces inconvénients en présence de la tranquillité conférée par les injections préventives ? Il en va de celles-ci comme des injections curatives dont ne saurait détourner la notion des accidents sérothérapiques.

Les éruptions accompagnées ou non de démangeaisons, de fièvre, de douleurs articulaires ont été souvent observées. Le plus souvent l'affection ne revêt aucun caractère de gravité et n'a qu'une durée éphémère. Dans des cas rares, elle peut s'accompagner de fièvre vive, de diarrhée et de troubles nerveux et durer plus longtemps. Nous n'avons jamais observé de terminaison fâcheuse. La fréquence des éruptions après injection préventive a beaucoup varié. Elle ne diffère guère de celle des mêmes accidents après injection curative, la fréquence et l'importance des éruptions ne présentant qu'un rapport très faible avec la quantité de sérum injecté. Dans quelques séries d'injections préventives, la proportion des éruptions a été très faible. Voici, du reste, quelques chiffres :

1.05	p. c.,	en 1899,	dans le pavillon de la rougeole (Netter).		
2.46	—	en 1902,	dans une école (Kahn et Bigart).		
10	—	en 1903,	dans le pavillon de la rougeole (Sevestre).		
12	—	en 1900,	—	de la scarlatine	(Netter).
14.6	—	en 1901,	—	de la rougeole	(Richardière).
16	—	en 1902,	—	—	(Comby).
31.3	—	en 1903,	—	—	(Variot).

Les différences si marquées montrent que la fréquence des éruptions n'est pas en rapport avec l'état antérieur du sujet injecté. Nous avons trouvé des chiffres très faibles dans les cas de rougeole en 1899 et en 1902. Les éruptions étaient très rares chez des enfants tout à fait sains d'une école. La même année, la proportion des éruptions a été de 10 p. c. à l'hôpital Bretonneau, de 31 p. c. à l'hôpital des enfants malades.

La fréquence des accidents éruptifs dépend des qualités du sérum

injecté et il est constant que les accidents sont surtout fréquents avec u sérum recueilli depuis peu de temps. Il convient de bien mettre en reli cet élément. Beaucoup de médecins ne veulent employer qu'un sérur recueilli depuis peu de temps, craignant qu'il perde avec le temps de so activité. C'est une erreur : un sérum de cinq, dix, douze mois n'a rie perdu de sa valeur préventive ou curative. Il s'est dépouillé de la plus grande partie de ses éléments irritants.

Il est permis d'espérer que dans un avenir assez proche, on arrivera faire disparaître cet inconvénient du sérum antidiphtérique. Le chauf fage à 55° a déjà, dans une certaine mesure, diminué la fréquence de éruptions. Peut-être l'usage de sérums desséchés et redissous dans l'ea distillée réalisera-t-il également un progrès dans ce sens.

En attendant ce moment désirable, l'éventualité des éruptions et de autres accidents sériques ne nous fera pas renoncer aux injections pré ventives, l'incommodité qui en résulte est, en effet, peu de chose si on l compare à la sécurité que procurent les inoculations.

Il est des cas, toutefois, dans lesquels la crainte des accidents sériqu peut faire ajourner les injections préventives. En thèse générale, l adultes sont beaucoup plus incommodés par le sérum que les enfant Dans les familles des enfants hospitalisés à Trousseau, les parents, quan on les injectait préventivement, nous apprenaient habituellement qu l'éruption avait duré longtemps, que les douleurs articulaires persistaie plusieurs jours, les obligeant à garder le lit. Les incapacités de trava dans le milieu d'où proviennent les enfants hospitalisés sont pénible Les adultes, surtout prévenus de la possibilité de la contagion, ne négl geront pas de se soigner dès le début de la maladie en pareil cas et, da ces circonstances, l'issue sera généralement bonne. Pour toutes ces ra sons, nous avons cru pouvoir déconseiller les injections systématiqu aux adultes, les réservant aux mères et nourrices approchant constan ment les malades.

D'autres médecins pensent que les injections préventives sont aus nécessaires chez l'adulte que chez l'enfant. M. le Dr Roussel, de Sain Étienne, n'hésite pas à inoculer la mère en cours de grossesse. Ses obse vations, celles plus nombreuses encore de Henry Thierry et Louis Ma tin, prouvent que cette pratique n'a pas eu de conséquences fâcheus dans les cas où ils l'ont employée.

Nous estimons qu'il n'y a pas, entre cette opinion et la nôtre, de co tradiction essentielle. Ce n'est qu'une question de mesure. Une mère d famille qui embrasse sans précaution son enfant malade, une nourri qui allaite un petit diphtérique, seront inoculées préventivement p nous comme par M. Roussel. Nous nous dispenserons de prescrire l'in

culation au maître d'une école où règne une épidémie et dont tous les enfants subirent une injection préventive, aux infirmières d'un pavillon où sont survenus des cas de diphtérie, etc.

Les injections de sérum sont quelquefois suivies d'abcès circonscrits, de phlegmon diffus, d'érysipèle, de septicémie et de pyohémie. Les cas sont heureusement fort rares et ils ne sont pas dus au sérum, mais à une infection accidentelle. Celle-ci est due parfois à une négligence de l'opérateur qui n'aura pas aseptisé suffisamment soit l'aiguille, soit la région qui doit être le siège de la piqûre.

Plus souvent, peut-être, il y a infection postérieure à l'inoculation par défaut de soins de propreté. Quelquefois même la piqûre sert de point d'appel aux agents infectieux présents chez le malade avant l'injection.

Des accidents de même ordre surviennent parfois chez les sujets vaccinés ou revaccinés contre la variole.

On s'efforcera de les prévenir en redoublant de soins au moment des injections, en recouvrant la piqûre de collodion s'il s'agit d'un enfant qui pourrait être infecté à domicile, etc.

Doses nécessaires.

Au début, on a employé souvent des doses très faibles de sérum, et cela explique comment certains auteurs ont vu les injections préventives ne pas donner les résultats espérés.

L'expérience a établi que la dose de 500 unités est nécessaire pour les inoculations préventives. A Paris, nous employons soit 5 centimètres cubes de sérum ordinaire de l'Institut Pasteur, ayant un pouvoir antitoxique moyen de 180 à 200 unités et un pouvoir préventif de 1 pour 150,000, soit 2 centimètres cubes d'un sérum plus actif que nous fournit spécialement l'Institut (225 unités au centimètre cube et pouvoir préventif de 1 pour 200,000).

Chez les nourrissons, la dose est moitié moindre.

Elle sera au contraire doublée chez les sujets atteints de rougeole.

Si au bout de vingt-huit jours le danger de contagion persiste, on renouvellera l'injection pour conférer une nouvelle période d'immunité.

Dans la rougeole, il est plus sage de répéter l'injection après quinze jours.

Les sujets atteints de rougeole sont plus exposés à contracter la diphtérie. L'immunisation est de plus courte durée et ne peut être obtenue qu'avec des doses plus fortes.

IV

INDICATIONS DIVERSES DES INJECTIONS PRÉVENTIVES.

Les circonstances dans lesquelles on pourra utiliser les propriétés préventives du sérum antidiphtérique sont assez diverses et l'accord à leur sujet n'est pas encore unanime parmi les médecins partisans des injections.

Il convient de consacrer un chapitre particulier à cette étude des indications.

On doit d'abord distinguer deux catégories différentes.

Des sujets ont été exposés d'une façon évidente à la contagion diphtérique et on cherche à les préserver contre les effets de cette contagion. L'isolement et la désinfection ne peuvent servir à cet effet. Leur action se borne à mettre obstacle à de nouvelles contagions. Il n'est pas besoin, du reste, d'insister sur ce point que l'isolement et la désinfection ne sont, du reste, pas applicables dans un grand nombre de circonstances, tandis que les injections préventives ne demandent que peu de temps et peuvent être pratiquées chez tous les sujets qui ont été exposés à la contagion.

Dans cette première catégorie rentrent les divers cas suivants :

1° Personnes ayant entouré un malade dans une famille où a éclaté un cas de diphtérie;

2° Enfants d'une salle d'hôpital, d'un asile, d'un internat contaminés;

3° Enfants d'une école d'externes où sont survenus des cas de diphtérie.

L'autre groupe d'indications est celui dans lequel on a pour objet de rendre réfractaire à la diphtérie un groupe d'individus qui peuvent être à tous moments exposés à une cause de contagion connue ou latente. C'est le cas de nos populations d'hôpitaux d'enfants à recrutement ininterrompu, dans lesquels à tout moment peut s'introduire un enfant atteint d'une diphtérie latente ou méconnue. Tandis que dans le premier groupe d'inoculations préventives l'injection ne sera pratiquée qu'une fois, au moment où l'on a connaissance du danger auquel les sujets sont exposés, l'injection dans cette seconde catégorie devra être pratiquée plusieurs fois de suite, de façon à ce que la préservation reste ininterrompue et dure aussi longtemps que la menace de contagion restera suspendue. C'est, en somme, ici l'objectif auquel répondent si efficacement la vaccination et la revaccination quand il s'agit de la variole, avec cette différence que les intervalles séparant les injections seront beaucoup plus courts, chacune d'elle ne prolongeant ses effets que quatre semaines au

plus. Cette répétition, comme on le verra, n'enlève rien au caractère pratique de ces immunisations antidiphtériques dans le cas où leur utilité est avérée. Elle s'opposera, en revanche, à une généralisation et encore plus à une obligation qui peuvent être imposées contre la variole.

A. — *Injections préventives dans les familles.*

Il me paraît inutile d'insister sur la fréquence des cas de contagion de diphtérie dans les familles.

Nous nous bornerons à signaler deux exemples de l'importance de cette contagion.

Dans une épidémie à Privas et dans ses environs, épidémie qui a fait de la part du Dr Louis Martin l'objet d'un mémoire des plus intéressants, cet auteur nous donne un tableau concernant 19 familles à Privas. Ces 19 familles comptaient 77 enfants et ont eu 55 enfants atteints de diphtérie. La proportion des frères et sœurs atteints, après le premier cas, a donc été de près des deux tiers : (55 — 19) 36 sur (77 — 19) 55, soit 62 p. c.

Ici les enfants atteints avaient été traités à domicile et la contagion avait eu des occasions nombreuses et prolongées de se faire sentir.

Dans le cas suivant, les enfants malades ont été, en général, amenés à l'hôpital et isolés peu de temps après que le diagnostic de la maladie ait été établi. Du 16 mars au 1er décembre 1901, j'ai reçu à l'hôpital Trousseau les enfants diphtériques appartenant à 200 familles. 69 familles, soit 34.5 p. c., plus du tiers, ont eu au moins deux cas de diphtérie, la contagion se manifestant avant ou après l'admission à l'hôpital.

Ces exemples ont été pris dans les classes pauvres où l'isolement est ordinairement difficile à obtenir; on pourrait croire que, dans les classes aisées, la contagion de la diphtérie fait moins de victimes.

J'ai eu l'occasion, l'année dernière, de faire un relevé de six familles de la ville où j'avais vu un cas de diphtérie en consultation; cinq de ces familles avaient eu plus d'un malade.

La question nous semble donc jugée et nous devons souhaiter la généralisation des injections préventives dans les familles si elles doivent mettre à l'abri de cette contagion.

En 1901, j'ai introduit la pratique des injections préventives aux frères et sœurs des malades atteints de diphtérie admis à l'hôpital Trousseau, pratique qui a été poursuivie depuis cette date et qui est aujourd'hui adoptée dans les autres hôpitaux d'enfants parisiens. Le nombre des enfants injectés préventivement depuis cette date est de plus de 4,000. On

n'a pas observé de cas de diphtérie chez les enfants ainsi immunisés du deuxième au vingt-huitième jour.

Pour mettre en lumière l'utilité de cette pratique, il suffira de rapporter les chiffres suivants, mentionnés dans notre communication du 28 janvier 1902.

Les familles dans lesquelles il a été pratiqué des injections préventives en 1901 étaient au nombre de 251, comptant 502 frères et sœurs de moins de 15 ans. Treize seulement de ces familles ont eu un cas de diphtérie après l'inoculation préventive. Ces treize cas ont tous débuté, soit le jour même de l'inoculation, soit après plus de vingt-huit jours.

Après l'inoculation, la proportion des familles contagionnées a été de 5 p. c. Chez 200 familles où l'on n'a pas fait d'injection préventive, elle était de 34.5 p. c.

Nous avons déjà montré que les cas de diphtérie chez les inoculés dont l'immunisation n'est pas encore établie ou a déjà diminué, se caractérisent encore par la bénignité.

La formule des injections préventives à tous les enfants d'une famille dans laquelle a été vu un cas de diphtérie me semble donc s'imposer. Est-il possible de tenir une autre conduite?

Au début, redoutant l'opposition des parents, nous avions cru qu'il pourrait suffire de pratiquer l'examen bactériologique de la gorge des sujets ayant entouré un malade, et d'injecter seulement ceux dont la gorge renfermerait le bacille de Loeffler. Cette manière de faire, inapplicable dans une foule de circonstances, ne doit pas être substituée, même là où elle est réalisable, à l'injection immédiate et générale des sujets ayant entouré le malade. En voici la preuve :

« Le 9 mai 1901, Marthe A... entre dans le service pour une angine diphtérique. Elle guérit à la suite du traitement par le sérum. Ses frères et sœurs se présentent le 11 mai pour que l'on pratique l'ensemencement. A ce moment, leur gorge est saine. Ils reviennent le lendemain 12 mai. A ce jour, l'examen des tubes ensemencés avec le mucus buccal de l'enfant Georges montre de nombreuses colonies de bacilles de Loeffle. La gorge de Georges renferme des fausses membranes sur les deux amygdales. Georges a succombé, le 18 mai, à une diphtérie toxique accompagnée de laryngite et de rhinite pseudomembraneuse, en dépit d'injections répétées de sérum. Un fait tout à fait analogue, mais non suivi de mort est observé le 23 chez un enfant soumis le 22 mai à l'ensemencement. »

Les familles dont les enfants sont admis dans notre service ont compris bien vite l'intérêt qu'elles avaient à faire injecter préventivement les

autres enfants. Elles se prêtent très volontiers à nos sollicitations. Depuis plus de deux ans, on peut dire que les frères et sœurs des petits diphtériques hospitalisés à Trousseau sont injectés sans exception.

Il arrive souvent que des voisins, des amis viennent spontanément demander l'inoculation d'enfants qui ont été en contact avec des malades.

Un grand nombre de médecins, tout en étant partisans des injections préventives dans les familles qui envoient leurs enfants à l'hôpital et dans la population indigente, estiment que ces injections ne s'imposent pas là où les enfants qui sont exposés à la contagion peuvent être soumis à une inspection médicale attentive et quotidienne. Celle-ci permettrait de déceler immédiatement les malades qui, traités de bonne heure, guériraient facilement.

Les faits que nous venons de signaler montrent que cet espoir est illusoire. Mieux vaut assurément ne pas faire de distinction entre les familles de la ville et les familles de l'hôpital. C'est la ligne de conduite à laquelle je suis aujourd'hui fidèle, et elle est suivie par beaucoup de confrères. L'Académie de médecine s'est prononcée très nettement en sa faveur et a refusé de sanctionner par son vote la distinction qu'on lui proposait.

Nous avons déjà eu l'occasion d'indiquer pour quelles raisons, le plus ordinairement, les injections préventives seront faites aux seuls enfants et pourront être évitées chez les adultes, exception faite des personnes qui sont tout particulièrement exposées, mères ou nourrices, en raison de leur impossibilité de s'astreindre aux mesures essentielles de précautions. Pour ces personnes, nous partageons absolument l'opinion du Dr Roussel, de Saint-Étienne, et nous nous efforçons toujours de les décider à se laisser injecter.

Nous ne saurions passer sous silence les observations recueillies dans les campagnes dans les conditions les plus favorables à la disparition de la diphtérie et montrant que l'injection préventive dans les familles envahies est le meilleur moyen tout à la fois de préserver les membres de ces familles et d'enrayer l'épidémie.

Au hameau des Huttes, près Gravelines, le Dr Delbecq a fait 47 injections préventives et arrêté l'épidémie.

Dans aucune famille où les injections préventives ont été acceptées, il ne s'est produit un second cas et, cependant, aucun des enfants malades n'était unique. Tous avaient frères et sœurs qui ont continué à habiter sous le même toit dans des conditions hygiéniques déplorables.

Les Drs Thierry et Bertail ont arrêté de même, grâce aux injections préventives dans les familles, une épidémie de diphtérie dans le canton

d'Ancey-le-Franc. Un seul des enfants inoculés contracta la diphtéri seulement cinquante-quatre jours après.

Les rapports des médecins des épidémies ont fait mention d'un cer nombre de faits du même genre.

B. — *Injections dans le cas d'épidémie de salle, d'internat, d'hospice*

Il n'y a pas lieu de tenir une conduite différente quand on se trouve présence d'un cas de diphtérie dans une salle d'hôpital, un asile, internat. Tous les enfants susceptibles d'avoir été contagionnés par malade devront être soumis aux injections préventives, et cette mes aura des effets aussi héroïques que s'il s'agissait seulement d'une famil

Les observations d'épidémies de salles d'hôpital arrêtées par les inj tions préventives de sérum sont des plus nombreuses et nous n'av que l'embarras du choix. Notre pratique personnelle, celle de tous collègues des hôpitaux de Paris ou de province, en fourniraient exemples sans nombre. Nous nous bornerons à citer les faits suivan signalés en 1901 par M. Moizard.

Dans la même salle de son service, il y eut, à deux reprises, en six m de distance, une invasion de la diphtérie.

Au moment de la première invasion, 4 cas se sont succédés, les 12, 18 et 19 décembre, bien que les sujets reconnus diphtériques aient immédiatement évacués, que l'on ait désinfecté aussitôt lit et lite inspecté chaque jour la gorge des enfants et pratiqué tous les jours grands lavages de gorge avec introduction bi-quotidienne d'huile m tholée dans les narines. La salle fut évacuée le 19 décembre.

Six mois après, un nouveau cas se déclare, le 11 mai, suivi le surl demain d'un second cas. Immédiatement, les 31 enfants de la salle s soumis aux injections préventives. Pas un n'est contaminé et il n'est nécessaire d'évacuer la salle.

Nous devons à M. Marfan la connaissance des faits suivants : Dans salles d'un service de chirurgie de l'hôpital des enfants malades, il produisit une petite épidémie : 4 cas sur 32 malades. On pratiqua injections préventives à tous les enfants, sauf à un petit malade devait partir pour Berck trois jours après et dont on craignait que départ ne fut empêché par une éruption sérique. Les injections fur faites le mercredi. Le samedi, jour où ce seul enfant non injecté de partir, on le conduisit au pavillon avec une diphtérie assez sérieuse; fut le seul cas de contagion qui se produisit après les inoculations.

Dans une autre salle, on fit les injections à tous les enfants, sauf à fillette qui avait subi deux jours auparavant une laparotomie pour

péritonite tuberculeuse; on la trouvait dans un état si grave que l'on voulait lui épargner la possibilité même des accidents du sérum; trois jours après, on l'apporta au pavillon avec une angine diphtérique d'une extrême gravité; elle finit par guérir, après beaucoup d'incidents, de sa diphtérie et de sa laparotomie. Elle fut aussi le seul cas de diphtérie constaté après les injections prophylactiques.

Ces deux cas de diphtérie jouent dans ces narrations le rôle des animaux témoins dans les expériences. Ils établissent de la façon la plus saisissante l'utilité des injections quand des cas de diphtérie apparaissent dans une salle d'hôpital.

Dans les épidémies de salle d'hôpital, le nombre des enfants à inoculer est relativement faible si on le compare à celui des enfants exposés quand une épidémie de diphtérie s'installe dans un asile de convalescents, dans une agglomération d'internes, dans un internat. Dans ces cas, il s'agit de sauver des centaines d'enfants qui ont été dans les classes, dans le réfectoire, dans la récréation exposés à la contagion. Ici encore les injections préventives arrêtent le plus souvent l'épidémie d'une façon immédiate.

Nous citerons à l'appui de cette thèse l'histoire d'une épidémie à l'orphelinat du Rez à Saint-Étienne, victorieusement combattue au moyen des injections de sérum par les Drs Fleury, Reynaud et Chevalet. L'orphelinat comptait 205 enfants; au cours de l'épidémie, 109 reçurent à titre préventif une injection de 5 centimètres cubes de sérum. Aucun de ces enfants n'a été atteint de diphtérie et les injections préventives en masse ont presque immédiatement arrêté l'épidémie.

MM. Guinon et Voisin ont combattu par les injections préventives une épidémie de diphtérie survenue dans le quartier des enfants idiots et épileptiques de la Salpêtrière comprenant 165 enfants. Du 6 au 16 inclus, il y avait déjà eu 12 ou 13 cas de diphtérie. Les injections préventives furent pratiquées le 16 novembre. Après les injections, on ne constata que 4 cas nouveaux sur les 153 inoculés. Deux de ces enfants étaient presque constamment malades, mais moururent le jour de l'inoculation. Dans les deux autres cas, la maladie fut insignifiante.

Nous devons à M. le Dr U. Monnier, de Nantes, communication d'une petite épidémie dans un hôpital marin, qui fut arrêtée à la suite de l'inoculation préventive de vingt-cinq hospitalisés.

Les Drs Thierry et Louis Martin ont arrêté de même une épidémie de diphtérie qui avait débuté avec les apparences les plus graves dans un asile de 183 femmes enceintes [1].

---

[1] Notre élève Bourganel nous a rapporté l'histoire d'une épidémie de diphtérie dans un orphelinat qui fut jugulée à la suite des injections préventives. Du 17 au

[illegible] dans les écoles d'externes.

[illegible] ...ralement ici l'observation que MM. les [illegible] communiquée au sujet d'une épidémie [illegible] ...ernes enrayée instantanément à la suite [illegible] ...onge à la longue persistance des épidé- [illegible] le capital que ces épidémies jouent dans [illegible] ...mbre souvent considérable des victimes, [illegible] ...rer comme des plus satisfaisants le résul- [illegible] fait indiqué d'appeler l'attention de tous [illegible] ...cité de ces mesures et leur simplicité. Un [illegible] ...ongrès de 1903 ne serait pas sans retentis- [illegible] ...asion et nous serions heureux de pouvoir [illegible] ...onstance, l'isolement des malades, l'inter- [illegible] constatation de guérison parfaite et absence [illegible] de l'école, la désinfection des locaux sont les [illegible] la réglementation et la routine, et leur insuf- [illegible] ...montrée. Nous connaissons des cas d'écoles [illegible] ...ante et cinquante cas de diphtérie répartis sur [illegible] évacuation et désinfection répétées.

[illegible] DE DIPHTÉRIE DANS UNE ÉCOLE (1)

[illegible] Rothschild, 60, rue Claude-Bernard.

[illegible] de sérum antidiphtérique. — Cessation immédiate de l'épidémie.

[illegible] témoins d'une épidémie de diphtérie à l'école [illegible] ...thschild, 60, rue Claude Bernard, menaçant de prendre [illegible] ...es inquiétantes. Une injection préventive de sérum anti- [illegible] ...rique en masse sur presque tous les enfants de l'école [illegible] tout en permettant le fonctionnement ininterrompu des

[illegible] 10 enfants ont été successivement atteints et évacués sur l'hôpital [illegible] malades. Sur les instances de M. Bourganel la supérieure l'autorise à [illegible] ...ventivement 90 élèves et une religieuse qui étant fatiguée offrait un [illegible] ...le à la maladie. Aucun cas de diphtérie ne se manifesta depuis. Un [illegible] ...un rash. Le résultat fut si satisfaisant qu'en mai 1902 la supérieure [illegible] d'une épidémie de la localité, n'ayant encore atteint aucun enfant de [illegible], pria le docteur Coquereau d'injecter préventivement les 100 enfants. Nous reproduisons les notes rédigées sur notre demande par le docteur [illegible] Kahn.

classes. Nous tenons à témoigner ici notre reconnaissance à M. Roux qui a bien voulu faire mettre à notre disposition la quantité de sérum nécessaire à cette inoculation.

L'école G. de Rothschild, comme toutes les écoles primaires, reçoit les enfants jusqu'à 13 ans, mais de plus elle possède une classe, l'asile, où sont admis les enfants de 4 à 7 ans. C'est dans l'asile qu'a débuté l'épidémie. Le premier cas est du 10 novembre 1902, c'est celui du jeune Maurice B..., qui est soigné chez lui et inoculé. Il a une sœur qui vient à la même école. Le médecin de la famille lui fait une injection préventive de sérum qui la met à l'abri de la maladie.

Le 17 novembre, nouveau cas de diphtérie à l'asile. C'est le voisin de table du jeune Maurice B..., Henri S..., qui est atteint d'angine. Il cesse de venir à l'école. La nature de cette angine est méconnue par la famille qui n'a pas recours aux conseils du médecin. Quatre jours après, le 21 novembre, la sœur d'Henri S..., Fanny S..., élève de la même école (2e classe des filles) présente la même angine, puis c'est une autre sœur plus âgée, puis c'est la mère elle-même. Alors seulement, un médecin est consulté, qui reconnaît bactériologiquement la diphtérie, pratique la sérothérapie. Tout ce groupe guérit.

Pendant ce temps, l'épidémie continue à l'école. A l'asile, nouveau cas le 24 novembre. Le jeune Raoul C... est soigné à l'hôpital Trousseau pour une angine diphtérique, de gravité moyenne. Une inoculation préventive est faite à son frère, élève à la même école (1re classe). Le même jour, 24 novembre, l'épidémie qui, jusqu'alors, avait seulement frappé, à l'école, les enfants de l'asile, apparaît à la 1re classe des garçons. Le jeune Léon K... est envoyé à l'hôpital Trousseau Un autre cas apparaît à l'asile quelques jours après. Nous y reviendrons tout à l'heure.

C'est le 28 novembre que nous sommes avisés de cette épidémie de diphtérie. On nous consulte sur les mesures à prendre, ou plutôt sur la durée du licenciement déjà décidé en principe dans la pensée des membres du bureau du Comité des écoles.

Ce n'est pas le licenciement que nous réclamons, mesure qui évidemment doit faire cesser l'épidémie à l'école, en supprimant l'école, mais favorise son extension dans les familles qui y envoient leurs enfants.

Forts de l'avis et de l'appui de M. Netter, nous offrons de pratiquer l'inoculation préventive de tous les enfants de l'école. Nous ne sommes pas écoutés tout d'abord. On nous objecte le danger et la responsabilité morale de maintenir un foyer d'épidémie, les commentaires fâcheux qu'amènerait le non-licenciement d'une école envahie par la diphtérie, la possibilité d'accidents dus au sérum. C'est en vain que nous insistons sur la sécurité absolue offerte à l'entourage d'un malade par l'immuni-

UNITÉ DES ÉCOLES [illegible]

Paris, le 30 novembre 1902.

Monsieur le Directeur,

[illegible] de vous faire connaître les décisions suivantes, prises à [illegible] enquête faite au sujet des cas de diphtérie signalés par vous. [illegible] lieu, il sera procédé à la désinfection de l'école : à cet effet, [illegible] seront fermées jusqu'au lundi 8 décembre. En second lieu, des [illegible] prises pour préserver de la contagion les enfants de [illegible] que leurs frères et sœurs, par l'inoculation de sérum anti- [illegible] Dans ce but, MM. les Drs Léon Zadoc-Kahn et Bigard se [illegible] dans votre école le jeudi 5 décembre, de 9 à 11 heures. [illegible] injections préventives. Mais celles-ci ne seront faites [illegible] d'une autorisation spéciale donnée par les parents. Les [illegible] inoculés pourront revenir en classe à partir de [illegible] ceux qui n'auront pas été inoculés ne pourront être [illegible] du 22 décembre, et encore devront-ils être munis d'un [illegible] par le directeur du laboratoire de diagnostic bactériolo- [illegible] des Blancs Manteaux). Ci-inclus vous trouverez des for- [illegible] que les parents devront vous faire remettre, après les [illegible] Vous voudrez bien expliquer aux chefs de famille l'utilité [illegible] cette vaccination, qui met leurs enfants à l'abri de la [illegible] certain temps, et qui, pratiquée avec succès par le [illegible] service de l'hôpital Trousseau, a été formellement [illegible] l'Académie de médecine.

[illegible] Monsieur le Directeur, l'expression de mes sentiments

Le secrétaire-général,
S. ENGELMANN.

ÉCOLES
GUSTAVE DE ROTSHCHILD
60, rue Claude-Bernard,
PARIS
—o—

Paris, le 1er décembre 1902.

M

Je m'empresse de vous adresser copie de la lettre que j'ai reçue de M. le secrétaire du Comité des écoles. Comme vous le voyez, des mesures énergiques sont prises pour préserver la santé de nos élèves. A la suite de quelques cas de diphtérie constatés dans notre groupe scolaire, l'école va être désinfectée et sera fermée, à cet effet, pendant toute la semaine. Le jeudi 5 décembre, de 9 à 11 heures du matin, les enfants qui apporteront l'autorisation ci-incluse signée par leurs parents seront inoculés. Je vous engage vivement à vous conformer aux indications transmises par les médecins compétents, qui, en intervenant pour mettre nos élèves à l'abri de la contagion, donnent à nos écoles une nouvelle preuve de leur dévouement. Les enfants vaccinés contre la diphtérie sont, pour ainsi dire, sûrs, au moins pendant quelque temps, de ne pas contracter cette redoutable maladie, et si, par hasard, ils en sont atteints, ils l'ont bien moins forte que ceux qui ne sont pas vaccinés. Cette considération doit suffire pour que vous n'hésitiez pas à recourir à l'inoculation antidiphtérique. En le faisant, vous mettrez votre enfant à même de fréquenter l'école en toute sécurité, dès le 8 décembre; en ne le faisant pas, vous serez obligé de prolonger son absence et de le garder chez vous au moins jusqu'au 22 décembre; alors, la période d'observation à laquelle il doit être soumis une fois écoulée, il ne sera admis à l'école qu'après avoir été examiné au laboratoire de diagnostic bactériologique et après m'avoir apporté un certificat constatant qu'il peut reprendre sa place en classe sans danger pour ses camarades.

Je vous prie d'agréer, M , mes salutations très empressées.

Le directeur de l'école Gustave de Rothschild,
J. FLEUR.

… donne l'inoculation préventive
… ns les familles et dans le voisinage
… de ne pas interrompre un seul jour
… Cette méthode est trop nouvelle et on
… iement.
… satisfaction nous est donnée. Nous
… enfants de l'école qui se présente-
… urs parents. Ceux-ci ont reçu préala-
… nons le texte qui les met au courant
… de la possibilité de troubles après
… peut s'en rendre compte en lisant la
… cée sur les parents était bien légère.
… lument maîtres de choisir entre un
… noculation préventive avec ses ennuis

… l'inoculation des enfants envoyés par
… es qui viennent la réclamer est consi-
… us étonner. La crainte légitime causée
… laquelle sont suivis, surtout dans les
… de la lutte contre cette maladie, nous
… considérable. En effet, sur 190 enfants
… hschild, 155 enfants de 4 à 13 ans sont
… l'injection préventive, que le Dr Bigart
… Trois jours après, neuf retardataires l'ont
… avec les enfants atteints précédemment et
… l'hôpital ou chez eux, *douze* enfants seu-
… de sérum antidiphtérique, soit une pro-
… intime qu'il était, répétons-le, facile de

… dans une des salles de l'école. Nous avons
… cubes de sérum, suivant l'âge des enfants.
… au nettoyage de la région cuisse ou abdo-
… les seringues. Nous avons pu faire, de cette
… en deux heures et demie, avec quatre seringues et
… enfants, se succédant par classe, s'y prêtaient très

… undi 8 décembre, sans que parmi les ino-
… trois absents pour rhume.
… de cette inoculation ont été d'ailleurs bénignes. Nous
… ayant présenté, le septième et le neu-
après … un erythème apyrétique qui les a tenus

éloignés deux jours seulement de l'école. Un quatrième enfant s'est plaint le huitième jour de douleurs articulaires légères qui ont disparu en vingt-quatre heures. Le bilan des incidents sérothérapiques est donc remarquablement léger.

La séance d'inoculation du 5 décembre a marqué la fin absolue de l'épidémie de diphtérie à l'école. Depuis ce jour jusqu'aujourd'hui, aucun cas nouveau ne s'est produit. Nous devons même rapporter un fait intéressant, tout à fait démonstratif, qui permet d'apprécier toute la valeur de cette mesure prophylactique. Le 4 décembre, la veille de l'inoculation en masse, que nous aurions voulu moins tardive, une élève de l'asile, la jeune Sara S., est atteinte d'une maladie qui est plus tard reconnue pour la diphtérie. Elle ne vient pas se faire inoculer, mais elle a deux frères et une sœur qui, eux, reçoivent le sérum préventif. Ces trois enfants rentrent dans le foyer diphtérique de leur sœur dans les meilleures conditions de contagion. Ils restent indemnes. La maladie, cependant, commençait à avoir une toxicité redoutable; la jeune Sara S. est prise d'une paralysie totale qui n'est pas encore disparue à l'heure actuelle.

Telle est l'histoire d'une épidémie de diphtérie se développant dans une école, qu'une inoculation en masse, pratiquée à titre préventif sur la presque totalité des élèves, a en quelque sorte jugulée. Pas un seul cas survenu à l'école depuis ce moment, aucune contamination dans les familles par les enfants rapportant de l'école le germe de la maladie, au contraire, des enfants inoculés restant à l'abri d'une diphtérie apparue dans leur famille, tels sont les premiers résultats de cette méthode. Il n'est pas indifférent, en outre, de constater que l'école a pu continuer à fonctionner dans sa totalité. Ces avantages inappréciables ont été obtenus par une méthode facile à réaliser dans une école quelconque, sans attirail, sans personnel spécial. Ils ne peuvent être contrebalancés un seul instant par les petits ennuis (erythèmes, douleurs arthralgiques), qui y sont attachés, mais dans une proportion insignifiante.

D. — *Injections préventives systématiques dans les hôpitaux d'enfants.*

Heubner et ses élèves ont eu le mérite de préconiser, à partir de 1895, les injections préventives systématiques de sérum dans les services hospitaliers. Nous avons eu déjà l'occasion de dire combien, dans ces services, sont fréquentes les chances d'introduction de la diphtérie. La création successive de pavillons d'isolement pour les diphtériques, de pavillons de douteux ont incontestablement diminué le nombre de diphtéries contractées à l'hôpital; il n'en reste pas moins élevé.

... du sérum antidiphtérique a e...
... vérifier l'efficacité prophylac...
... constatation de ces cas intérieurs
... à temps et l'inoculation vien...

... pensé Heubner, si tous les enfant...
... nt à tous moments réfractaires à l...
... renouvelées en temps opportun.
...ment tous les enfants de son se...
... au bout de trois semaines. Cet...
...tion de la diphtérie.
... aussi utile dans d'autres services.
... convenait de recourir à ces injectio...
... les cas de diphtérie sont les plus co...
... scarlatine et de la rougeole.
... les injections préventives systém...
... malades.
... auquel ceux-ci ont été exposés apr...
...

... rougeole a reçu à l'hôpital Troussea...
...

... 1903 dans le même hôpital il y a eu, s...
... rougeole avec diphtérie.
... de l'année 1901, 30 enfants du pavillo...
... enfants malades ont été atteints de dipl...
... sont survenus du 1er mai au 8 juin R...

... au, sur 335 rougeoles, on compte tro...
...ique, cinq avec une diphtérie bactéri...
... ajouter deux enfants ayant séjourné ...

...dres dans les salles consacrées à la sca...

...02-1903, sur 238 enfants, dix avaient u...
...gique, quatre une diphtérie bactériol...
... de la diphtérie, soit plus de un enfa...

...02 et 1903, la situation est encore pl...
...ence, dans le pavillon de la diphtéri...
... Tous les diphtériques contaminés ont é...
... scarlatine.

Du 1er décembre 1901 au 31 décembre 1902, ce pavillon n'a pas reçu moins de 44 malades venus de la diphtérie sur 284 entrants.

Dans les cinq premiers mois de 1903, il y a eu 18 malades venus du pavillon de la diphtérie, auxquels il faut ajouter un enfant venu de la ville, dont la scarlatine était compliquée de diphtérie.

Dans ces conditions, l'utilité des injections préventives à tous les enfants des pavillons de la scarlatine et de la rougeole est bien évidente, et ces injections systématiques sont actuellement pratiquées dans la plupart des hôpitaux d'enfants de Paris.

Je les ai inaugurées à l'ancien hôpital Trousseau en 1898, dans le pavillon de la scarlatine et, en 1899, dans le pavillon de la rougeole. Je les ai reprises en 1902, dans le pavillon de la rougeole et de la scarlatine du nouveau Trousseau, où elles sont continuées en 1903 par mon collègue Guinon.

A l'hôpital des enfants malades, les injections systématiques ont été inaugurées en juin 1901 par le Dr Richardière et continuées depuis par MM. Comby et Variot.

MM. Sevestre et Josias les ont introduites à l'hôpital Bretonneau, Barbier à l'hôpital Herold, Louis Martin à l'hôpital Pasteur (1).

Dans les pavillons de la scarlatine de Trousseau (Netter, Guisson), de Bretonneau (Josias, Sevestre), les injections préventives systématiques sont d'un usage constant.

L'efficacité des injections préventives chez les enfants atteints de scarlatine n'a pas présenté la moindre exception. Le cas suivant nous fait saisir son utilité. Au moment où j'ai pris possession du pavillon, en décembre 1901, j'avais prescrit d'inoculer systématiquement tous les entrants. Trois enfants, admis dans le service avant cette date, ne furent pas inoculés. L'un d'eux contracta la diphtérie. Il était entré le 9 novembre. Aucun des enfants admis à partir du 1er décembre n'a contracté la diphtérie, bien que l'on ait conservé le diphtérique dans la salle et que l'on se soit borné sur le moment à inoculer préventivement les deux enfants non injectés et dont l'admission à la scarlatine remontait au 6 et 21 novembre.

(1) Le docteur Lesage à l'hôpital Herold n'injecte les enfants atteints de rougeole qu'après examen bactériologique établissant la présence du bacille de Loeffler dans la gorge. Sur 206 enfants entrés du 1er janvier au 1er juin, 68 ont été injectés à la suite d'un premier examen montrant le bacille. Un nouvel examen huit jours après a montré que sur les 138 non inoculés, 27 avaient du bacille dans la gorge; les 27 ont été inoculés. Il n'y a eu aucun cas de diphtérie parmi les inoculés et les autres. La pratique du Dr Lesage nécessite des examens répétés. Elle est plus difficile et me paraît moins sûre que celle que nous préconisons.

occasions de contamination sont certainement bien communes et nous avons dans les injections préventives un moyen sûr et efficace de mettre les enfants à l'abri de cette redoutable contagion.

RÉSUMÉ.

I. — La Société de pédiatrie de Paris, la Comité consultatif d'hygiène publique de France, l'Académie de médecine, ont proclamé hautement l'efficacité des injections préventives de sérum antidiphtérique et déclaré que ces injections constituent le moyen préservatif le plus efficace contre la diphtérie.

II. — Le nombre des injections prophylactiques pratiquées en France est supérieur à 11,300. Nous avons, pour notre part, eu l'initiative de plus de 4,473 injections. Les 11,000 injections préventives se répartissent de la façon suivante : 4,121 injections dans les familles de diphtériques; 2,000 dans les salles de malades, les asiles, les crèches, les écoles, au cours d'une épidémie de diphtérie. 5,300 enfants hospitalisés ont été soumis aux injections préventives systématiques en l'absence de cas reconnus de diphtérie. Sur ces 5,300 enfants, plus de 3,000 étaient atteints de rougeole et plus de 1,000 de scarlatine.

III. — Les injections confèrent une immunité à peu près complète pendant une période qui commence vingt-quatre heures après l'injection et prend fin habituellement au bout de vingt-huit jours.

Les sujets atteints de diphtérie en dépit des injections et en dehors de la période d'immunité présentent habituellement une diphtérie très bénigne, de même que la variole est d'ordinaire légère chez les vaccinés.

IV. — Les sujets vaccinés préventivement sont exposés aux accidents sériques. Ceux-ci, habituellement légers, ne feront pas abandonner les injections. Ils sont plus communs chez les adultes. Leur fréquence est moindre si l'on se sert de sérum plus ancien. Les injections ont pu exceptionnellement être suivies d'abcès. Il faut alors incriminer une faute dans l'antisepsie.

V. — La dose de sérum habituellement employée à titre préventif est de 500 unités. On emploiera 5 centimètres cubes du sérum habituel de l'Institut Pasteur.

VI. — On devra injecter préventivement les enfants d'une famille où aura existé un premier cas de diphtérie. Cette conduite, indispensable là où la surveillance est impossible, sera utilement appliquée même dans les familles aisées où la surveillance des enfants sera facile.

VII. — Dans le cas d'épidémie dans une salle d'hôpital, un internat, une crèche, un asile, les injections préventives devront être employées sans retard.

Il y aura grand avantage à généraliser cette mesure dans le cas d'épidémie frappant une école d'externes.

VIII. — L'inoculation systématique, renouvelée toutes les quatre semaines, met les enfants hospitalisés à l'abri de toute introduction de la diphtérie.

Elle devra être employée dans tous les hôpitaux d'enfants où les introductions de diphtérie sont communes et où l'on observe de temps en temps des cas intérieurs. Les pavillons affectés à la rougeole, à la scarlatine, aux douteux, sont plus particulièrement dans ce cas.

IX. — Dans les pavillons de rougeole, les doses injectées préventivement seront plus fortes et les intervalles entre les inoculations plus courts.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Troisième question. — *De la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

Rapport présenté par M. le D[r] ANGELO PAVONE,
Inspecteur sanitaire
au Ministère de l'Intérieur, direction générale de la santé publique, à Rome.

I

Il valore profilattico del siero antidifterico dal punto di vista puramente scientifico.

1° *La patogenesi della difterite ed il carattere prevalentemente tossico della infezione difterica.*

Per potere bene apprezzare il valore pratico del siero antidifterico dal punto di vista della profilassi, é opportuno ricordare dapprima brevemente i principii scientifici su cui poggia la sieroprofilassi della difterite, ossia rammentarne la ragione di essere scientifica.

Questi principii sono comuni tanto alla sieroprofilassi, quanto alla sieroterapia della difterite, e fanno capo anzitutto alla patogenesi di tale malattia.

'E noto che la causa specifica della difterite é il bacillo scoperto da Klebs nel 1881 e da Löffler nel 1884, e che va appunto sotto il nome di bacillo di Klebs-Löffler o semplicemente di Löffler, avendo questo Autore dimostrato nel 1890 che esso é l'agente specifico della malattia.

Il bacillo della difterite può produrre nell' uomo molteplici forme morbose, di cui le principali sono l'angina difterica ed il croup difterico.

Esso solo, peró, ordinariamente non basta a produrre la malattia, ma

vi deve intervenire anche una speciale disposizione dell' organism oppure una aumentata virulenza del bacillo.

Quest' ultimo fatto bene spesso si produce sotto l'influenza di u infezione mista con streptococchi. Il bacillo della difterite, rispet all' organismo infantile — (la difterite è appunto una malattia a pref renza della età infantile dal 1° al 10° anno di vita) — è un microorg nismo patogeno con virulenza attenuata. Mercè la coincidenza di parec momenti, di cui uno dei più importanti è la simbiosi con gli strept cocchi, si determina tale un aumento della sua virulenza, che es acquista proprietà patogene e produce il quadro morboso della dif rite.

Le infezioni miste, in cui il bacillo di Löffler si incontra insiem grandi quantità di cocchi, e specialmente di streptococchi, sono forme di malattia più pericolose. Molte di esse decorrono con caratt settico. La presenza dello streptococco adunque, — e questo sem che avvenga almeno in un quarto dei casi, — aggrava indubbiamente prognosi della difterite.

Importa anche ricordare la frequente associazione della difterite a altre malattie infettive e precisamente al morbillo ed alla scarlattin Non ogni angina, nè ogni croup morbilloso o scarlatinoso sono dovu al bacillo di Löffler; ma egli è certo che le infezioni miste di difteri vera e morbillo, ovvero di difterite e scarlattina, sono molto frequenti, che la difterite può non solo precedere lo sviluppo di queste due ma lattie, ma può anche insorgere nel loro decorso, o tener dietro all medesime e svilupparsi perfino durante la convalescenza, rappresen tando in tutti i casi una complicazione assai temuta, perchè grave.

Il bacillo della difterite appartiene al gruppo dei cosiddetti batter tossici, di cui fà parte anche il bacillo del tetano. Esso cioè, ordinari mente, non penetra nel sangue, ma cresce e si moltiplica localment ivi producendo un veleno, — tossina difterica, — che penetra nel sangu e produce i fenomeni morbosi. Trattasi dunque non di una infezion propriamente detta, nella quale appunto agiscono i batterii come tal invadendo il corpo, ma di una intossicazione, la quale si sviluppa per prodotti di ricambio dei batterii.

Nel fatto, la difterite viene comunememente intesa come una malatt locale, in cui il fattore patogeno si annida sulla mucosa delle fauci delle vie aeree superiori, quivi si moltiplica e produce sostanze veleno solubili, le quali, a loro volta, entrando nel circolo sanguigno, avvel nano l'intero organismo.

Furono Roux e Yersin che, nel 1888, dimostrarono un veleno speci fico essere la causa definitiva della malattia e della morte nella difterite

e ciò fu pure dimostrato contemporaneamente, sebbene pubblicato alquanto più tardi, da Löffler.

Roux e Yersin scrissero che il microrganismo patogeno non si trova se non nelle false membrane ed è assente dal sangue e dagli organi delle persone morte di difterite.

Bisogna però soggiungere che non avviene così in tutti i casi. Le osservazioni specialmente di Nowak sul sangue dei bambini morti di difterite hanno mostrato che, nei casi gravi, l'infezione si diffonde rapidamente, i bacilli passano dal punto dell' infezione primaria nel sangue e negli organi interni, e vi passano per lo più in compagnia degli streptococchi. Lo streptococco dunque trasforma la difterite da malattia locale in affezione settica generale, in infezione generale grave.

Egli è così che Bonhoff ha potuto produrre sperimentalmente la glomerulonefrite nelle cavie, injettando loro sotto la pelle una cultura mista di bacilli della difterite e di uno streptocco isolato da un caso di difterite.

E d'altra parte Métin vide che, se si injettano alle cavie ed ai conigli delle colture pure di difterite, difficilmente si arriva a trovare il bacillo della difterite nel sangue o nel succo degli organi interni *durante la vita*; ma, se contemporaneamente coi bacilli della difterite si injettano degli streptococchi o degli stafilococchi, *anche durante la vita* si trova nel sangue e negli organi un numero maggiore o minore di bacilli della difterite, oltre ai sudddetti cocchi.

L'infezione mista con streptococchi adunque aumenta la gravità del fenomeno tossico proprio della difterite, ed ha per questo un significato sfavorevole.

2° *La tossina difterica.*

Scoperta la tossicità dei bacilli della difterite, era naturale che si passasse a studiar da vicino la natura e le proprietà della tossina difterica.

La costituzione chimica di questo veleno neppure oggi è del tutto accertata; ma le sue proprietà funzionali si conoscono abbastanza bene. Le principali fra queste sono : la specificità della sua azione tossica, la possibilità di attenuarsi sotto influenze diverse, come ad esempio coll' aggiunta del jodo, e la sua labilità, vale a dire la possibilità di perdere col tempo la sua efficacia. Quest' ultimo fatto peró non succede che assai lentamente, se la tossina si conserva con determinate cautele. Abba ha trovato che la tossina difterica, conservata all' oscuro, a bassa temperatura e sotto l'azione di un disinfettante (toluolo o fenolo), conserva il suo potere tossico per più di due anni. Questo, tuttavia, puó subire una leggera attenuazione; laonde è necessario, tutte le volte che si tratta di

determinare il valore immunizzante di un siero antidifterico, di saggi la tossina nella sua dose minima mortale.

Nelle colture di bacillo di Löffler la quantità di veleno difterico che produce, varia asseconda delle condizioni di vita che sono fatte bacillo. La preparazione del veleno difterico dalle colture è di u capitale importanza per la immunizzazione degli animali destinati fornire il siero antidifterico.

Negli ultimi anni gli sforzi degli studiosi si sono perciò diretti stabilire sotto quali condizioni si possono ottenere nel modo più sic e nella forma più concentrata le soluzioni di veleno difterico necessa per l'anzidetto scopo. Pertanto, si sono avuti metodi diversi di pre razione della tossina, uno dei quali, — quello di Roux, — consiste coltivare i bacilli in una corrente di aria umida. Si adoperano a scopo dei vasi a fondo piatto, provvisti di un tubo laterale; si versa vasi del brodo alcalino contenente il 2 °/₀ di peptone, in tale quan che lo strato del liquido raggiunga una certa altezza. Dopo la steri zazione, si inoculano in questo brodo bacilli difterici freschi, mo virulenti, e si riscalda nel termostato a 37°. Appena che lo svilupp cominciato, si conduce nel vaso una corrente d'aria. Dopo 3 o 4 se mane, la coltura è sufficientemente ricca di tossine, per pote adoperare. Le colture pronte si filtrano attraverso il filtro Chamberla Il liquido limpido si conserva in vasi ben chinsi, che si tengono a te peratura ordinaria, protetti dalla luce.

Preparata in tal guisa, la tossina, nella dose di 0.10 cm³, è capace uccidere, in 48-60 ore, una cavia del peso di 500 grammi.

Martin ha raccomandato un suo metodo di preparazione della tossi difterica, secondo cui la reazione del brodo rimane sempre alcal durante lo sviluppo dei bacilli; con tale metodo, la produzione d tossina è assai rapida, e raggiunge il suo massimo fra il 5° e il 7° gior

Non è il caso però di addentrarsi in ulteriori dettagli su questo ar mento. Basta tener fermo il principio che il veleno difterico, secor Kossel, viene elaborato nell' interno della cellula batterica dal materi nutritivo somministratole, e viene poi da essa immediatamente seg gato. E quindi si comprende come, variando la composizione chimica terreno nutritivo, la temperatura, ecc., la quantità di tossina segreg dai bacilli di Löffler come prodotto del loro ricambio materiale del notevolmente variare.

3° *L'immunità contro la difterite acquisita con la guarigione spontan*

La guarigione della difterite avviene non per la scomparsa dei bac o per l'attenuazione delle loro proprietà patogene, sibbene per la imm

nizzazione dell'organismo. Però il grado di immunità così ottenuto è piccolo e non protegge contro il ripertersi di nuove affezioni, le quali possono svilupparsi anche pochi mesi o settimane dopo della prima. Trattasi dunque di una immunità di breve durata.

Che, per altro, l'aver superato la malattia conferisca ai convalescenti ed ai guariti di difterite una immunità, sia pure transitoria, non può mettersi in dubbio. Succede per la difterite quello che succede per altre malattie infettive, come la pulmonite, il tifo, il colera. La guarigione spontanea di tutte queste malattie sembra avvenire per il fatto che nell' organismo ammalato, e propriamente nel sangue, si formano delle sostanze le quali paralizzano gli agenti morbosi che producono le malattie infettive : sostanze protettive peculiari, che sono state denominate *anticorpi* o *antitossine*. Se la malattia è superata, queste antitossine si trovano per un diverso tempo nel sangue ; e ad esse appunto l'organismo deve, nei casi in cui l'aver superato la malattia conferisce la immunità, questa proprietà della immunità.

Nel fatto, il sangue degli individui convalescenti o guariti di difterite si è rivelato dotato di un vero potere immunizzante, come Klemensiewicz, Escherich, Abel ed altri hanno dimostrato.

Abel trovò che, fra l'ottavo e l'undecimo giorno dopo il termine di una infezione difterica, nel siero del sangue dei convalescenti si può dimostrare la presenza di sostanze che impartiscono al medesimo un potere immunizzante contro l'infezione o l'intossicazione difterica negli animali; e che sembrano sparire dal sangue stesso più tardi.

Adunque la guarigione dell' infezione difterica nell'uomo si accompagna colla formazione, nell' organismo, di anticorpi o antitossine, che esistono precisamente nel siero del sangue.

Ciò indusse il Weisbecker a sperimentare in 30 casi di difterite la cura col siero del sangue di persone spontaneamente ammalatesi di difterite e spontaneamente guarite, adunque non assoggettate alla sieroterapia; ed egli constatò che questo siero possedeva un' efficacia curativa sulla difterite non inferiore a quella del siero che si ricava dagli animali artificialmente immunizzati contro tale malattia.

4° *L'immunità naturale contro la difterite.*

Quella immunità che si stabilisce nell' organismo dopo aver superato una volta la difterite, esiste già naturalmente in alcuni individui sani. Questo è il caso, per esempio, dei neonati e dei poppanti, i quali, com' è noto, raramente ammalano di difterite. Nel primo anno di vita l'immunità naturale contro la difterite s'incontra più spesso che nell' età dai 2 ai 10 anni.

Da che cosa dipende questa immunità naturale contro la difterite?

Fischl e Wunschheim hanno trovato che il siero dei neonati e d poppanti contiene dei corpi protettivi contro i bacilli della difterite contro il veleno difterico; corpi protettivi, che si comportano precisa mente come le antitossine.

Orlowski riscontrò proprietà immunizzanti, ossia potere antitossic rispetto al veleno difterico, nel siero del sangue di 5 bambini che no avevano sofferto mai la difterite.

Wassermann studiò il sangue di 17 bambini dell' età di un anno mezzo ad 11 anni, i quali non avevano mai contratto la difterite, nè affe zioni analoghe, ed ottenne da 11 di essi un siero fortemente antitossico capace di neutralizzare, anche in piccola quantità, il decuplo della dos minima mortale di veleno difterico; da 2 ottenne un siero debolment antitossico, e soltanto da 4 ottenne un siero privo di azione sul velen difterico.

Egli esaminò anche 34 adulti, e trovò che 28 di essi erano in grado d fornire un siero attivo. Wassermann emise l'opinione che in questi casi, specialmente negli adulti, si tratti di una immunità acquisita per effetto di una pregressa affezione difterica, passata inavvertita. Ma, l'essersi ris contrate spiccate proprietà immunizzanti anche nel siero del sangue dei neonati, dei poppanti ed in generale di bambini che senza dubbio non avevano mai sofferto la difterite, contrasta con questa opinione.

E bisogna pertanto ammettere che quegli stessi anticorpi o antitossin che si formano nel sangue degli individui che guariscono spontanea mente dalla difterite, esistono per natura anche nel siero del sangue d taluni individui sani, e probabilmente sono essi che proteggono le ris pettive persone contro una infezione difterica, di guisa che si amma lano di difterite soltanto quelle persone, il cui sangue non conteng sostanze immunizzanti.

* * *

Del resto, anche il siero del sangue di alcuni cavalli normali, che non vennero mai assoggettati alla immunizzazione, possiede la facoltà di neu tralizzare l'azione della tossina difterica. Il Dr Meade-Bolton riscontr tale proprietà in 3 cavalli di Philadelphia; il Dr Cobbett in 8 su 10 cavall di Londra, ed in 1 su 3 cavalli di Cambridge : tutti animali che non erano stati mai immunizzati contro la difterite.

Essendosi scoperto recentemente che il cavallo può, naturalmente ammalare di difterite del naso e della laringe, tanto che il Dr R. Mearn Fraser di Portsmouth pubblicava nel Maggio 1900 il caso di una bambin contagiatasi da un cavallo difterico; — il Cobbett inclina a credere ch

l'antitossina difterica si trova soltanto nel siero del sangue di quei cavalli che abbiano precedentemente avuto un attacco di difterite rimasto ignorato.

Ma le osservazioni di Zagari e Calabrese inducono a credere che si tratti piuttosto di un potere antitossico naturale del siero del sangue del cavallo. Essi infatti hanno trovato che il siero di cavallo normale possiede, oltrechè un potere battericida, anche un vero potere antitossico, sebbene in piccola quantità, al punto che 2 cm. c di detto siero sono capaci di neutralizzare nella cavia 0.1 di tossina difterica, che è appunto la dose minima mortale di questo veleno.

3° *L'immunizzazione artificiale degli animali contro la difterite.*

Noi possiamo determinare a nostro piacere la formazione dell' antitossina difterica nel siero del sangue degli animali sensibili per il bacillo della difterite e per il veleno difterico, immunizzandoli artificialmente contro tale malattia.

Fu Behring lo scopritore dell' antitossina difterica : egli cioè scoprì l'esistenza di sostanze protettive nel siero del sangue degli animali immunizzati contro la difterite; dimostrò le proprietà antitossiche, il potere immunizzante di questo siero; riuscì inoltre ad aumentare artificialmente il grado dell' immunità negli animali da sperimento, e su queste scoperte poggiò i principii fondamentali della sieroterapia.

L'antitossina difterica é una sostanza che non si può ancora definire chimicamente, ma che è certamente contenuta nel siero del sangue di quegli animali che furono, in una maniera determinata, resi refrattarii contro il veleno prodotto dai bacilli di Löffler. Essa inoltre è contenuta nelle rispettive specie di siero sanguigno in proporzioni quantitative determinate, che si possono misurare e quindi dosare.

a) Il processo della immunizzazione.

Il processo della immunizzazione contro la difterite somiglia a quello della immunizzazione contro il tetano : malattia prodotta anch' essa da batterii tossici ed in cui, perciò, i fenomeni morbosi debbono attribuirsi ad una intossicazione.

Il punto di partenza delle ricerche sulla immunizzazione fu appunto il tetano; quindi si passò alla difterite. Il processo della immunizzazione contro tali malattie consiste nello abituare gradatamente ai rispettivi veleni un animale sensibile. L'effetto è lo stesso o che si injettino colture vive, pienamente virulente, o che si injettino liquidi colturali pienamente velenosi, privati dei batterii. Per ottenere la immunizza-

zione però, fà d'uopo inoculare agli animali dapprima soluzioni v nose attenuate nella loro efficacia, per non determinare in essi mal: troppo gravi; poscia soluzioni velenose sempre meno attenuate ed a « progressivamente crescente, finchè si arriva in ultimo al veleno attenuato, alla tossina pura. Questo metodo permise a Behring di ra ungere alti gradi di immunità.

Egli vide che l'*effetto immunizzante dipende : 1° dalla quantità asso del veleno che si inocula ; 2° dalle reazioni che il veleno produce.*

La quantità del veleno da injettare si deve proporzionare asseco della sensibilità (recettività) dell' individuo da immunizzare. In gener l'immunità aumenta colla introduzione di quantità sempre maggiori materiale pienamente velenoso. Non esiste, però, una esatta propor nalità fra la quantità del veleno introdotto nel corpo e quella dell' a tossina prodotta. Infatti, adoperando dosi di veleno piccole, ma mc spesso ripetute, si ottiene un siero assai più efficace che non introducer dosi poche, ma elevate (Roux).

L'immunizzazione, d'altronde, ha luogo solamente quando il vel produce reazioni; soltanto negli animali che rispondono alla intro zione del veleno con reazioni morbose transitorie, si produce anti sina. Quanto più intense sono le reazioni, tanto maggiore è l'eff immunizzante finale; l'immunità, per altro, sopraggiunge tanto tardi per quanto più intensa fu la reazione. Laonde la maniera sicura consiste nel determinare reazioni mediocremente forti, sul t di quelle prodotte dalla tubercolina, dove cioè, all' infuori della el zione della temperatura, non sopraggiungono altri fenomeni morb Gli animali debbono essere accuratamente pesati durante il process immunizzazione, e le injezioni si debbono sospendere non appen constati una diminuzione del peso corporeo; altrimenti si può de minare una cachessia che conduce alla morte.

* * *

L'*attenuazione del veleno difterico* si può ottenere a quel grado ch vuole, o coll' alta temperatura o con agenti chimici. Il metodo migli per attenuare la tossina nella sua efficacia è quello già adoperato Roux e Vaillard per il tetano, vale a dire l'aggiunta del jodo. La toss difterica addizionata di jodo è molto meno pericolosa della tossina pı Si aggiunge dunque alla tossina, immediatamente prima di adopera un quarto del suo volume di liquido di Gram, e dopo alcuni second injetta il miscuglio sotto la pelle. Un coniglio di media gross sopporta una injezione di 0.5 cm. c. di questo liquido in una volta. D alcuni giorni, l'injezione si ripete, e ciò si continua per alcune settima

aumentando gradatamente la dose della tossina e diminuendo l'aggiunta del jodo. A poco a poco si arriva così alla tossina pura.

* * *

Gli *animali scelti per la immunizzazione* furono successivamente le cavie, i conigli, i cani, le pecore ed i montoni, le capre, le vacche, i cavalli e gli asini. — Questi animali hanno un diverso grado di sensibilità verso il veleno difterico. Le pecore, le capre, le vacche sono molto sensibili, e perciò la loro immunizzazione richiede una straordinaria cautela.

Di tutti gli animali che sono in grado di fornire grandi quantità di siero antidifterico, il cavallo è il più facile ad essere immunizzato. Esso sopporta la tossina molto meglio di tutte le specie animali finora conosciute. Oltre a ciò, egli è assai facile ottenere dalla giugulare del cavallo, tutte le volte che si vuole, mediante un grosso trequarti, grandi quantità di sangue in uno stato affatto puro, da cui poi si separa un siero perfettamente limpido e trasparente.

Un altro vantaggio dello impiego dei cavalli per la produzione del siero curativo è la rapidità con cui questi animali si possono immunizzare.

Per tutte queste ragioni, oggi, per ottenere il siero, si adoperano quasi esclusivamente i cavalli; e specialmente i cavalli da tiro pesante, ben nudriti ed assolutamente sani. Per accertare la loro immunità dalla morva e della tubercolosi, essi vengono anzitutto sottoposti alla prova della malleina e della tubercolina; e se questa riesce negativa, essi vengono dipoi assoggettati alla immunizzazione colla tossina difterica.

Due litri di sangue della vena giugulare del cavallo forniscono un litro di siero.

Asseconda dei metodi tenuti per la preparazione della tossina difterica e per la sua attenuazione, e così pure asseconda dei metodi seguiti per abituare gradatamente gli animali sensibili a dosi sempre più forti di veleno difterico, e per far loro raggiungere gradi più o meno alti di immunità, si sono avuti differenti metodi di immunizzazione, nei quali qui non è il caso di addentrarsi, bastando l'avere accennato i principii che sono fondamentali a tutti.

b) La natura e la genesi dell' antitossina difterica.

Finora si sa poco di sicuro sulla natura dell' antitossina difterica, di questa sostanza attiva che si trova nel siero del sangue degli uomini spontaneamente guariti della difterite, e degli animali artificialmente resi refrattarii contro il veleno difterico.

Behring e Roux riguardano le antitossine come prodotti di un' atiiv reattiva dell' organismo animale, che si generano in seguito allo stim esercitato dal veleno introdotto. La tossina agirebbe come uno stim sulle cellule dell' organismo; e come risultato di tale stimolazione cellule segregherebbero l'antitossina. L'antitossina dunque, secon questi Autori, si genera per l'azione della tossina sull' albumina or nica, capace di reagire. I fenomeni febbrili acuti che insorgono dopo infezione tossica e gli altri sintomi morbosi dimostrano, infatti, l'organismo, coi mezzi di difesa che sono a sua disposizione, cerca rendere innocuo, ossia di neutralizzare il veleno patologico in esso pen trato. Dopo che si è felicemente superata un' infezione tossica dei succ organici spontaneamente svoltasi od a bello studio prodotta, noi tro viamo nel sangue un eccesso di antitossina rispetto alla tossina, e quest eccesso può essere utilizzato per sussidiare altri organismi nella lott contro la rispettiva tossina, ma soltanto contro questa; perchè ogni anti tossina sanguigna non ha azione curativa ed immunizzante se non contr un' unica sostanza morbosa (Behring).

Che l'organismo abbia parte attiva nella produzione delle sostanze ch impartiscono al siero un carattere antitossico, lo si desume anche dagl esperimenti del Marenghi, il quale, nei cavali assoggettati alla immuniz zazione per la produzione del siero antidifterico, ha trovato un consi derevole aumento nella eliminazione dell' azoto, sia dell' urina in genere che dell' urea in ispecie.

Contrariamente all' opinione di Behring, Roux ed Ehrlich, il Buchne opina che le antitossine sieno non già i prodotti della reazione dell' orga nismo animale, bensì prodotti puramente batterici, ossia elementi costi tutivi del plasma specifico dei batterii, della cellula batterica specifica modificati nel corpo animale, privati del loro potere tossico, ed adattat al chimismo del corpo stesso.

6° *L'immunità contro la difterite conferita all' uomo con la inoculazion del siero del sangue degli animali artificialmente immunizzati contro tal malattia.*

a) La legge di Behring e le sue applicazioni.

Behring, che fu lo scopritore dell' antitossina difterica, scoprì anch il maraviglioso principio che il siero del sangue di un individuo immu nizzato contro una determinata malattia infettiva può conferire lo stat d'immunità ad un altro individuo, di qualsiasi specie, suscettibile d contrarre la stessa malattia, semprequando venga introdotto nel su

»rpo in quantità determinata. Questo principio, che va sotto il nome di ·gge di Behring, ha dischiuso le porte alla sieroprofilassi delle malattie ıfettive; ed è stato il punto di passaggio, l'anello di congiunzione fra le ›operte fattesi nel Laboratorio nel campo della immunità e della immuızzazione, e l'applicazione di tali scoperte alla cura ed alla prevenzione lelle malattie infettive nel campo della pratica.

Dopo le ricerche di Behring e Kitasato sul tetano, si ebbero quelle dello stesso Behring e di Wernicke sulla difterite. Le prime comunicazioni di questi autori sulle proprietà vaccinali e curative del sangue degli animali immunizzati contro la difterite furono fatte nel 1891. Da allora le ricerche si moltiplicarono, i risultati degli esperimenti di Laboratorio si applicarono da molti osservatori ed in diversi Paesi alla terapia umana, prima nella Clinica Ospitaliera, poi in quella privata, e si ebbe dappertutto la conferma della scoperta del Behring, che cioè col siero del saugue di animali sensibili per il bacillo della difterite, artificialmente immunizzati ad un alto grado di immunità, noi possiamo non solamente vaccinare e guarire gli animali infettati di difterite, ma possiamo anche guarire l'uomo ammalato di tale malattia e vaccinare con favorevole risultato l'uomo esposto al contagio difterico.

Entrato così il siero antidifterico nel dominio della pratica, se ne cominciò ad attuare la produzione in grande; ed il primo Istituto che lo mise in vendita, fu quello di Höchst-am-Mein, diretto dallo stesso Behring, il 1° Agosto 1894. Posteriormente gli Istituti sieroterapici si moltiplicarono sia nella Germania che negli altri Paesi Civili, ed i primi a sorgere furono quello di Schering, presso Berlino, diretto dall' Aronson; quello di Merck in Darmstadt; e così pure l'Istituto Pasteur di Parigi, dove la produzione del siero antidifterico fu intrapresa sotto la direzione del Roux. Oggi tutte le Nazioni Civili contano uno o più Istituti produttori di siero antidifterico, sorti per conto dello Stato o per iniziativa privata.

Prima a nascere nella Medicina umana ed a generalizzarsi fu la Sieroterapia; e ciò non può sorprendere, se si pensa alla grave mortalità che per lo passato soleva accompagnarsi alla difterite, questa funesta malattia, giustamente designata come il terrore delle madri. Ma non tardò a vedersi che nel siero del sangue degli animali immunizzati contro la difterite si possiede un mezzo coll' ajuto del quale si può conferire ai bambini esposti al contagio difterico una immunità individuale contro la difterite molto più semplice, più sicura ed innocua di quello che non sia la vaccinazione contro il vaiuolo. E si passò così alla sieroprofilassi.

Fu il Roux che nel 1894 richiamò l'attenzione su questo fatto, che frá bambini ammessi all' Ospedale nel reparto difterici ed injettati col siero

antidifterico alla loro entrata, quelli che erano affetti da angine ricor
ciute all' esame batteriologico di natura non difterica, sfuggivan
contagio malgrado il loro soggiorno in un ambiente infetto di difter
prova, questa, evidente del valore profilattico del siero.

Posteriormente, l'impiego del siero antidifterico per la prevenzi
della difterite negli individui esposti al contagio si diffuse e si gen
lizzò in tutti i Paesi, con eccellenti risultati, come vedremo in prosieg
ed a tale diffusione contribuì principalmente la innocuità dell' antit
sina difterica, proprietà di un altissimo valore per la pratica. Inve
per quanto attiva questa sostanza si dimostri come contravveleno,
altrettanto passivamente essa si comporta, per tutto il resto, di fro
all' organismo animale ed umano. Essa ordinariamente non determ
disturbi locali o generali. Essa non ha influenza nè sulla vita anim
nè sulla vita vegetale, e soltanto l'organismo vivente infettato di dif
rite è un reattivo per la medesima.

b) **Il modo di agire dell' antitossina difterica sulla tossina difterica.**

Il modo di agire dell' antitossina difterica, contenuta nel siero
sangue degli animali immunizzati, sulla tossina difterica, è stato ogg
di accurate ricerche per parte di molti Osservatori, senza che si
ancora venuti ad un accordo di opinioni in proposito.

Behring fece subito notare che il siero antidifterico non agisc
somiglianza dei fermenti, ma conferisce ad un animale certe propriet
qualità di un altro, e perciò debbono trasfondersi quantità determin
del medesimo, vuoi per avere un effetto curativo, che per avere
effetto preservativo. Behring pertanto ammise, — e con lui Ehrlich
altri Autori, — che fra la tossina e l'antitossima ha luogo una reazi
chimica immediata, diretta, la quale si compie anche nel bicchiere
saggio. La tossina e l'antitossina per questi Autori si neutralizzano an
fuori del corpo; e per conseguenza l'antitossina, nell'organismo, agi
neutralizzando chimicamente il veleno difterico nel sangue e rendend
innocuo, senza qualsiasi partecipazione degli elementi organizzati
corpo animale.

Invece per altri Autori, come Roux, Metschnikoff, Bomstein, Tho
son, l'azione reciproca tra il siero antidifterico e la tossina difterica n
si compie *in vitro*; non ha dunque luogo una reazione diretta fra toss
e antitossina fuori dell'organismo, ma si tratta di un'azione complessa
si svolge soltanto nel corpo dell'animale inoculato. La distruzione d
tossina per opera dell'antitossina dunque ha luogo nell'organismo
quindi non può avvenive che in maniera indiretta, e cioè con l'inter
dio, col concorso dello stesso organismo.

L'ufficio dell'antitossina, secondo Bomstein, consiste nello stimolare l'organismo a produrre una sostanza, la quale, a sua volta, opererebbe la immediata distruzione del veleno difterico : concetto, che rientra nella teoria umorale della imumnità. Secondo altri, come il Thomson, invece, le antitossine del siero sia che vengano artificialmente introdotte, sia che si sviluppino nel corpo, svolgono la loro azione eccitando le cellule dell'organismo ad una maggiore resistenza contro il veleno : concetto, questo, che fà capo alla teoria cellulare dell'immunità. A questa lotta contro il veleno difterico parteciperebbero i leucociti ed i tessuti, ma principalmente questi ultimi.

Ad ogni modo, la sieroterapia, secondo questi diversi Autori, non farebbe che rinforzare la reazione dell' organismo contro l'infezione difterica, aumentare i poteri di difesa dell' organismo contro il veleno specifico della difterite.

* * *

La sieroterapia è stata definita anche una terapia antitossica, inquantochè con essa noi cerchiamo di combattere quelle malattie infettive che sono prodotte da veleni microparassitarii, servendoci dell' ajuto delle antitossine specifiche che si trovano nel sangue degli animali immunizzati. Ed il siero antidifterico è stato designato come il tipo dei sieri puramente antitossici, cioè di quei sieri che agiscono esclusivamente sui veleni specifici elaborati dai batterii, all' opposto dei sieri cosiddetti battericidi, i quali agiscono solo sulle sostanze di cui è costituito il corpo stesso dei batterii.

Ma le ricerche di Arsamaskoff hanno dimostrato che il siero antidifterico, cioè il siero dei cavalli immunizzati contro la difterite, esercita pure un' azione specifica battericida sui bacilli della difterite, decisamente superiore a quella che è propria del siero normale.

c) Il carattere passivo e la breve durata della immunità conferita dal siero antidifterico. Le sorti dell' antitossina difterica nell' organismo.

Ad ogni modo, *l'immunità conferita dal serio antidifterico è una immunità passiva, e per ciò di breve durata.*

Il concetto della immunità attiva e della immunità passiva lo ha introdotto per la prima volta Ehrlich. Mentre nella immunità attiva l'organismo animale diventa insensibile contro l'azione dei batterii e dei loro prodotti di ricambio mediante la introduzione lenta e graduale delle sostanze vaccinali, e diventa insensibile perchè produce, sotto l'influenza dei batterii e dei loro veleni, sostanze antitossiche e battericide; nella immunità passiva invece questa insensibilità comparisce assai presto,

sotto l'influenza del siero sanguigno degli animali immunizzati. L'immu-nizzazione attiva è quella che si compie col superare una malattia inoculata; in essa l'organismo deve vincere da sè stesso le sostanze venefiche penetrate colla inoculazione e procurarsi esso stesso una reazione contro tale invasione di sostanze venefiche; e l'immunità che risulta da questa lotta dell' organismo cogli agenti nocivi, è una immunità relativamente stabile, la quale dura un tempo piuttosto lungo. Nella immunizzazione passiva, invece, le sostanze immunizzanti sono somministrate all' organismo belle e preparate, per lo più sotto forma di siero sanguigno di altri animali gia' immunizzati; e la durata dell' immunità acquisita così, senza fatica, è relativamente breve e non dura, di fatto, più di alcune settimane; come le osservazioni sugli animali e sull' uomo hanno dimostrato.

* * *

La questione della durata dell' immunità conferita dall' inoculazione del siero antidifterico si connette intimamente coll' altra delle sorti dell' antitossina nell' organismo.

Secondo Behring, l'antitossina introdotta nel corpo umano colla inoculazione del siero antidifterico circola nel sangue come tale, senza essere fissata da alcun elemento costitutivo del corpo. Egli ha dimostrato che il sangue degli animali ai quali sia stato injettato il siero antidifterico, contiene già poche ore dopo dell' injezione e poi per diversi giorni di seguito una quantità di antitossina relativamente assai più grande di quella che avrebbe potuto contenere qualora l'antitossina injettata si fosse uniformemente diffusa in tutti i tessuti del corpo. Più tardi la quantità dell' antitossina nel sangue va ancora crescendo, e soltanto dopo parecchi giorni comincia a diminuire. Behring pertanto ritiene che, quando l'antitossina è stata assorbita, il sangue la estrae dai tessuti e l'accumula in sè. A partire dal 4° giorno, l'antitossina, secondo lui, comincia a scomparire dal sangue, mentre l'urina ed il latte dei rispettivi animali incominciano a contenere dell' antitossina.

Gli esperimenti fatti sugli animali vanno d'accordo colle osservazioni fatte sull' uomo, secondo le quali, dopo 3 o 4 settimane da che fu praticata l'injezione, non si riscontra più nel sangue una quantità di antitossina sufficiente a conferire l'immunità.

Così, nella clinica di Heubner, a Berlino, si è potuto accertare che, fino a 3-4 settimane dòpo l'injezione del siero antidifterico in un bambino, può dimostrarsi ancora nel suo sangue una certa quantità di antitossina; ma poi non se ne riscontra più. Se l'antitossina s'introduce per injezione intravenosa, si avvera più presto l'epoca in cui il sangue dimostra la maggiore quantità di antitossina.

Secondo Behring adunque l'intera quantità di antitossina injettata ipodermicamente passa nel sangue dell' individuo inoculato, senza entrare in combinazione chimica in qualsiasi punto e con qualsiasi elemento costitutivo del corpo; e dal sangue poi si elimina principalmente attraverso i reni.

Gli esperimenti di Behring sono stati in gran parte confermati da altri osservatori.

Così l'Ohlmacher ha visto nei cani che l'immunità ottenuta con una injezione di siero antidifterico è molto attiva dopo 20 ore, poi diminuisce gradatamente, e dopo 8 giorni è assai scarsa, ed il siero del sangue di un cane immunizzato contro la tossina difterica mediante l'antitossina difterica non possiede più spiccate qualità di contravveleno, sebbene il cane resista ad alte dosi di tossina. Ne conchiude l'Ohlmacher che l'immunità prodotta dall' antitossina è dovuta soltanto alla presenza dell' antitossina injettata, e perciò scomparisce tostochè questa si sia tutta eliminata; inquantochè, egli dice, l'antitossina non eccita nel corpo animale una nuova formazione di contravveleno, ma si limita a neutralizzare le dosi di tossina che vengono inoculate posteriormente, senza determinare qualsiasi attività protettiva da parte dell' organismo. Sebbene quindi l'animale diventi capace di tollerare forti quantità di veleno difterico, purtuttavia non produce sensibilmente, per conto suo, del contravveleno, come invece fà certamente sotto la introduzione di dosi di tossina gradatamente crescenti, secondochè si scorge nel processo di preparazione del siero antidifterico.

In sostanza l'Ohlmacher ammette col Behring la nessuna fissazione dell' antitossina nell' organismo, e la sua eliminazione.

Di questo avviso, fino ad un certo punto, è anche il Bomstein, il quale, inoculando a cani del peso di 15-18 chilogrammi, per via ipodermica o intravenosa, da 8,000 a 9,600 unità di antitossina, vide che, al secondo giorno dell' injezione, più della metà dell' antitossina injettata era già scomparsa dal sangue. Al 15-18° giorno poi tutta l'antitossina era scomparsa dal sangue. Lo stesso succedeva nelle cavie. Pochissima antitossina egli ha riscontrato negli organi interni (polmoni, milza, fegato); ma coll' urina non ha visto eliminarsi che quantità insignificanti di antitossina. Se dunque non ha luogo alcuna fissazione di antitossina da parte degli organi, — e ciò conferma l'opinione di Behring; non ha luogo neppure una eliminazione della medesima per le vie escretorie, contrariamente al modo di vedere di questo Autore. Bomstein pertanto conchiude che, probabilmente, nell' organismo avviene una modificazione chimica dell' antitossina, com' egli ritiene che avvenga pure per la tossina difterica, giacchè anche questa si vede scomparire rapidamente dal torrente circo-

latorio, senza che si riesca a constatarne la presenza nei tessuti o che s possa dimostrarne la eliminazione per le vie ordinarie. Perciò quest Autore pensa che nell' organismo non ha luogo una reazione chimic immediata fra la tossina e l'antitossina difterica, sibbene una reazion indiretta; inquantochè l'organismo, sotto lo stimolo dell' antitossin produrrebbe una sostanza capace di distruggere, ossia di neutralizzare tossina.

Anche Zagari e Calabrese non hanno potuto constatare la fissazio dell' antitossina da parte degli organi. In numerosi esperimenti, e saggiarono gli organi e l'intero sangue di una cavia precedentemen trattata col siero antidifterico, nel loro potere antitossico, injettando altre cavie sia il sangue, sia emulsioni di ogni singolo organo. Ebbe il solo sangue si dimostrò efficace, mentre tutti gli organi erano affat indifferenti.

Questi Autori, per altro, non poterono constatare la eliminazione de antitossina coll' urina.

Neppure Bomchtein ha trovato antitossina negli organi, e non ne h trovato che traccie nell' urina degli animali che pure avevano ricevu quantità assai grandi di siero antidifterico. Laonde ritiene anch' egli ch l'antitossina probabilmente si modifica nell' organismo.

Bulloch ha studiato la durata dall' immunità passiva contro la difteri nell' asino. Ad un asino del peso di 160 chilogrammi egli injettò ne tessuto sottocutaneo 100 cm. c. di siero antidifterico equivalenti 25,000 unità immunizzanti, e saggiò poi il contenuto del sangue i antitossina a diversi intervalli di tempo. Constatò che, mezz' ora dop dell' injezione, in 10 cm. c. di siero trovavansi 2 unità immunizzanti dopo 24 ore, se ne trovavano 16; dopo 4 giorni, 11; dopo 24 giorni, 7. dopo 48 giorni, 5.5; dopo 60 giorni, da 4 a 5; dopo 77 giorni, da 3 a dopo 100 giorni, più di 1; dopo 126 giorni, meno di 1. Il pote antitossico del sangue dunque comparisce subito dopo l'injezion raggiunge presto il suo massimo, subisce poi una rapida e considerevo diminuzione, e finalmente si mantiene per lungo tempo a un dipresso medesimo grado. Se l'antitossina inoculata si fosse uniformemen diffusa in tutto il corpo dell' animale, allora, in proporzione del peso questo, in 10 cm. c. di siero si sarebbero dovute trovare tutt' al p 1.5 unità immunizzanti. Il fatto che l'antitossina nel sangue salì fino 16 unità immunizzanti per 10 cm. c., dimostra, conformemente all' op nione di Behring, che la medesima si accumula particolarmente nel corrente sanguigna.

Nell' urina però il Bulloch non potè dimostrare traccia di antitossin neppure nell' epoca della più forte diminuzione del potere antitossico d

sangue: il che verrebbe in appoggio dell' opinione del Bomstein, di una modificazione chimica dell' antitossina nell' organismo.

Passini cercò di determinare nei grossi animali e nell'uomo per quanto tempo si possono dimostrare nel siero sanguigno le sostanze protettive contenute nella ordinaria dose immunizzante di 200 unità di antitossina.

Ebbene, nelle capre e nei cavalli, 30 minuti dopo l'injezione intravenosa di tale quantità di antitossina, nel siero sanguigno si riscontrava una distinta azione neutralizzante sul veleno difterico. Questo potere neutralizzante però diminuiva progressivamente fino al 3° giorno, e dopo 6 giorni era scomparso.

Sull'uomo, furono in tutto eseguiti esperimenti sopra 12 persone, ma soltanto 4 di queste si prestarono alla determinazione esatta del contenuto del siero sanguigno in antitossina. Orbene, in esse, dopo 11-12 giorni non si riscontrò più traccia delle sostanze immunizzanti inoculate.

Stando a queste esperienze, per la pratica non si dovrebbe aspettarsi dalla injezione preventiva un' azione preservativa superiore agli 11-12 giorni. Ma il Passini osserva, che in questi esperimenti egli potè dimostrare soltanto quella parte delle 200 unità di antitossina, che circolava liberamente nel sangue. Or siccome egli non esclude che i tessuti dell'organismo possano trattenere la sostanza immunizzante molto più a lungo dello stesso sangue, così ritiene possibile che l'injezione, indipendentemente dalla perdita di valore immunizzante del siero sanguigno, spieghi la sua efficacia per un tempo più lungo.

La pratica, come vedremo in appresso, ha dimostrato che è proprio così.

* * *

Fino ad un certo punto, la durata della immunità passiva acquisita in seguito alla injezione di siero antidifterico dipende dalla quantità di antitossima introdotta nell'organismo. Quanto maggiore questa è, tanto più lungamente si può mantenere immune l'individuo inoculato. Ma lo stesso Behring ha visto che la durata dell'immunità non è proprio in rapporto diretto colla quantità dell'antitossima injettata, non aumenta di pari passo col potere vaccinale del siero. Behring spiega questo fatto osservando che sebbene, assolutamente parlando, per eliminarsi attraverso i reni le sostanze immunizzanti contenute, poniamo, in 150 unità di antitossima, occorra un tempo più lungo che non per eliminarsi 60 unità immunizzanti, purtuttavia la eliminazione è tanto più attiva, ossia avviene ad un grado tanto più forte, per quanto maggiori sono le quantità di sostanze immunizzanti inoculate.

[illegible] spiegazione del fenomeno, il corollario che [illegible] per la pratica, è questo che, non essendo noi [illegible] crescere la durata della immunità conferita colle [illegible] di siero antidifterico coll'elevare la dose dell' anti- [illegible] vaccinale dello stesso siero; fino a tanto che in [illegible] gruppo di individui dura il pericolo del conta- [illegible] dell' epidemia, convivenza con differici ecc [illegible] l'injezione immunizzante ad intervalli di [illegible] brevi, e cioè di 3 o 4 settimane, anche quando si [illegible] antitossina relativamente elevate.

[illegible] questo argomento, essendo stato nostro proposito [illegible] spiegare la breve durata della immunità conferita dalle [illegible] di siero antidifterico col carattere passivo della [illegible] quindi colle sorti che l'antitossina difterica subisce [illegible]

* * *

[illegible] importanti per la pratica, si spiegano colla natura [illegible] conferita dall' antitossina difterica.

[illegible] certamente passa nel latte, come ha dimos- [illegible] col poppamento può prodursi l'immunità.

[illegible] stessa non può trasmettersi da padre a [illegible] madre al feto.

[illegible] altro, basta averli semplicemente accennati.

II

[illegible] che si connettono coll' uso del siero antidifterico. [illegible] gran parte il successo e la diffusione delle injezioni [illegible]

[illegible] antidifterico diventò un patrimonio della Medi- [illegible] pubblica, si vide la necessità di risolvere varie [illegible] sua fabbricazione ed al suo uso, le quali [illegible] tanto la sieroterapia, quanto la siero- [illegible] diffondere e generalizzare. Di tali [illegible] sia pure sobriamente; inquantochè [illegible] in gran parte dipende il valore che può [illegible] dal punto di vista della profilassi.

1° *Il valore immunizzante del siero antidifterico, e la possibilità di accrescerlo, per i bisogni della pratica.*

L'esperienza insegnò che, per ottenere effetti curativi col siero antiditerico, occorrono quantità di antitossina assai maggiori che per ottenere effetti immunizzanti, dovendosi nel corpo dei bambini ammalati di difterite produrre un vero eccesso di antitossina. — Insegnò pure che, per ottenere effetti curativi, occorrono dosi di antitossina tanto più forti, per quanto più grave è la malattia, e per quanto più tardi si comincia il trattamento; e finalmente che, sia nelle injezioni a scopo curativo, come in quelle a scopo profilattico, bisogna commisurare la dose dell' antitossina all' etá degli individui da inoculare.

Sorgevano da ció due necessitá pratiche : quella di potersi procurare sieri di differente efficacia, contenenti cioè nello stesso volume diverse quantitá di antitossina; e quella di possedere metodi sicuri e facili per la determinazione del contenuto del siero in antitossina, ossia, come si dice comunemente, del valore immunizzante di un dato siero.

* * *

Egli é di una grande importanza pratica il poter disporre di soluzioni concentrate di antitossina, affinchè nella inoculazione si abbia che fare con la più piccola quantitá possibile di liquido. Gli sforzi degli studiosi pertanto furono diretti, anzitutto, ad accrescere l'efficacia dei sieri.

Behring riteneva che il siero é tanto più efficace per quanto più alto è il grado d'immunità artificialmente raggiunto dall' animale che lo fornisce. Per elevare questo grado d'immunitá, si pensó di aumentare gradatamente il valore del veleno differico, e quindi di trattare i cavalli con tossine assai forti.

Con questo metodo, per es : Bujvid ottiene un siero, di cui 1 cm³ contiene da 250 a 300 unità immunizzanti. L'efficacia di una tale soluzione di antitossina è già tanto forte, che 5 cm³ della medesima esercitano una spiccata influenza curativa sulla difterite. Ma Behring à arrivato a produrre sieri di un valore antitossico ancora più alto, tali cioè da contenere 600 e più unità immunizzanti in 1, anziché in 10 cm³, come accadeva prima.

Si è visto, per altro, che gli animali immunizzati in alto grado non sono sempre quelli che forniscono un siero dotato di un' alta efficacia, come pure che la inoculazione di tossine assai attive nel cavallo non aumenta proporzionatamente il valore del suo siero. Il Martin osserva che le odierne tossine sono a un dipresso dieci volte più attive delle anti-

che; eppure i sieri non si sono migliorati nella stessa proporzio[n] Infatti essi sono diventati tutt' al più 5 a 6 volte più attivi, così da con[te]nere 500 o 600 unità immunizzanti per cm^3 anzichè 100.

Da altra parte, i sieri di un valore molto alto perdono assai presto loro potere antitossico; e ciò basta a toglier loro ogni valore nella p[ra]tica, almeno fino a che non si troverà modo di conservarli meglio.

* * *

Fu perciò che Behring pensò di concentrare il siero in forma soli[da] col disseccarlo a bassa temperatura. I preparati secchi sono facilme[nte] solubili nell' acqua, e quantunque non contengano alcuna sostanza co[n]servatrice, pure, in vasi chiusi, si mantengono inalterati. Il valo[re] minimo di un gramma di tali preparati è di 5,000 unità di antitossin[a]. Essi offrono grandi vantaggi specialmente per la immunizzazione di pe[r]sone minacciate dalla difterite; se si pensa che, in questo caso, bas[ta] injettarne grammi 0,05 sciolti in un cm^3 di acqua distillata sterilizzat[a] per introdurre nel corpo 250 unità immunizzanti.

Sebbene però il siero antidifterico secco di Behring, conservato al oscuro, al fresco e nel vuoto, sia un' antitossina di un' efficacia sufficie[n]temente costante, purtuttavia, osserva il Bujwid, esso, per la pratica, n[on] è del tutto appropriato. Infatti, la sua soluzione in acqua, per quanto faccia nella stessa boccetta originaria (come è prescritto in Prussia dallo stesso farmacista che lo vende, ed usando acqua distillata sterili[z]zata, può tuttavia non avvenire nelle condizioni di una rigorosa asep[si]. Per il pratico é sempre preferibile di avere a portata una antitossina g[ià] preparata in una soluzione asettica, per quanto possibile limpida e tr[as]parente.

* * *

Bujwid quindi ritiene che valga meglio procurarsi soluzioni conce[n]trate di antitossina trattando gli animali che ci forniscono il siero, c[on] tossine più forti; oppure ricorrendo al metodo del congelamento d[el] siero, col quale egli ha ottenuto risultati eccellenti.

Congelando il siero in una fiala, il ghiaccio che si forma superiorment[e] è privo di antitossine, essendo costituito da cristalli di acqua. Le anti[tossine] restano in soluzione con altri componenti del siero, e forman[o] un piccolo strato di liquido brunastro, che non si congela. Lasciand[o] poi sciogliere lentamente il siero, col tenerlo in riposo a temperatur[a] di stanza, nel liquido che ne risulta, si osservano due strati. Lo strat[o] superiore è del tutto scolorato, non contiene che quantità minime [di] sostanze solide, e per conseguenza è fatto quasi tutto da acqua pura

cosicchè ha un' azione antitossica quasi nulla. Lo strato inferiore invece è intensamente colorato in giallo, perfettamente limpido, e contiene tutta la quantità dell' antitossina.

Si comprende bene che la soluzione concentrata si può separare dai cristalli colla decantazione o con la centrifugazione. Dopo 2-3 congelamenti, si ottiene un siero che è 2 volte e mezzo o 3 volte più concentrato di quello originariamente impiegato; cosicchè 1-2 cm. c. del medesimo possono contenere ben 1,000 unità immunizzanti di antitossina. Tale siero rimane più lungamente limpido e trasparente, e conserva per più di un anno la sua completa efficacia.

* * *

La necessità di usare la quantità minima possibile di siero, cioè di un siero che in poco volume possegga un alto valore immunizzante, non è soltanto per potere rendere la manovra dell' injezione il più agevole che sia possibile ed il meno allarmante che sia possibile, ma è principalmente per eliminare gli effetti secondarii del siero, i quali, come vedremo in prosieguo, sono stati uno dei maggiori ostacoli alla diffusione della sieroprofilassi della difterite; e per questa ragione non è stato fuor di proposito l'addentrarsi alquanto in tale argomento.

Ⱡ La misura del valore immunizzante del siero antidifterico, e la necessità che tale valore sia controllato dallo Stato.

Si comprende come l'efficacia dei sieri, ossia il loro valore immunizzante, debba variare da un Istituto all' altro, asseconda dei metodi di preparazione. Ma anche il siero fornito da un medesimo Istituto in tempi diversi può mostrare un valore variabile, per diverse ragioni, e principalmente per il grado di immunità raggiunto dall' animale fornitore.

Le differenze che esistono frá sieri preparati dai diversi Istituti per ciò che sia concentrazione dell' antitossina, spiegano il loro differente prezzo commerciale e la preferenza che si dà nella pratica agli uni piuttostochè agli altri; infatti da esse dipendono gli scarsi risultati che cogli uni si ottengono in paragone degli altri, ed i fenomeni secondarii spiacevoli, che si hanno cogli uni a preferenza che cogli altri. La pratica ha dimostrato che quanto più basso è il valore di un siero, tanto più scarsi sono i suoi risultati terapeutici e profilattici e tanto più frequenti ed intensi sono i fenomeni secondarii che accompagnano le injezioni.

È interessante conoscere, a tale riguardo, i risultati di un' inchiesta fatta dall' Aministrazione dell' autorevole periodico inglese « *The*

Lancet » sopra il valore immunizzante ed il prezzo dei sieri antidifteric che erano in commercio in Inghilterra nell' anno 1896.

Questa inchiesta provò che solo i sieri di Höchst (Behring), Berlin (Schering) e Bruxelles (Institut sérothérapique) soddisfacevano all' ind cazione di contenere in piccolo volume una quantità sufficiente di uni immunizzanti. Essi cioè contenevano 3,000 unità immunizzanti nel quantità rispettive di 12, 17 e 15 cm. c. di liquido, al prezzo di Marc 13, 75; 15, 25; e 4, 50. Invece, il siero Burroughs, Wellcome et Co. Londra conteneva 3,000 unità immunizzanti in 300 cm. c., al prezzo 30 marchi ; quello del « Bacteriological Institute » di Leicester conte neva questo numero di unità immunizzanti in 150 cm. c., al prezzo marchi 22.50; quello di E. Merck di Darmstadt lo conteneva in 100 cm. c. al prezzo di 80 marchi, e quello dell' Institut Pasteur di Parigi lo conte neva in 100 cm. c., al prezzo di 30 marchi.

I corollarii che da questi fatti derivano per la pratica, sono i seguenti

1° Deve scegliersi sempre l'antitossina più forte, e che provenga d una fonte sicura, ossia da un Istituto autorevole;

2° La dose dell' antitossina si deve misurare sempre in unità immu nizzanti, e non già secondo la quantità del siero, vale a dire in centimetr cubici di liquido. Saggiamente perciò il Governo Prussiano, con Circo lare dell' 11 Marzo 1902, prescriveva a tutti i Fabbricanti, che le boccett di siero dovessero portare sull' etichetta l'indicazione del contenuto no solo in centimetri cubici, ma anche in unità immunizzanti, e stabiliv etichette di colore diverso asseconda del contenuto delle boccette i unità immunizzanti di antitossina. Ed anche altri Governi, fra le norm con cui debbono essere confezionate e vendute le boccette di siero ant difterico, hanno dato principal peso alla chiara indicazione del contenu in unità immunizzanti. Così ha fatto, per es :, l'Italia nell' ultima edizio della sua Farmacopea (1902), in cui trovasi appunto inscritto il sie antidifterico.

3° Il valore antitossico del siero che si mette in commercio, dev' esse ben determinato, ossia esattamente titolato non solo dai Fabbrican ma anche dallo Stato. Tale determinazione è di un' altissima importan pratica, ed il controllo dello Stato è indispensabile per garentire pubblico medico e profano sulla assoluta efficacia del materiale adoperare.

I diversi Governi, difatti, se ne preoccuparono di buon' ora, ed og esistono Istituti governativi di controllo in Prussia e negli altri St della Germania, in Austria, in Italia, in Francia, nel Belgio, nel Svezia, nell' Uruguay. Il controllo viene esercitato non solo sul siero fabbricazione nazionale, ma anche su quello di provenienza estera. Son

severe le norme di controllo vigenti in Germania, ma più severe ancora quelle vigenti in Svezia per effetto del Regio Decreto 1° Novembre 1901. Mentre in Germania ed in qualche altro Stato il controllo si esegue soltanto su porzioni determinate delle singole partite di siero da mettere in commercio, in Svezia invece il controllo si esegue sulla intera partita di siero prodotta nello Stato ovvero introdotta dall' Estero, e divisa in boccette pronte per l'uso medico. E mentre in quasi tutti gli Stati le boccette di siero si limitano a portare il nome dell' Istituto produttore col suo timbro a piombo, la data di fabbricazione e l'indicazione del valore antitossico del siero assegnato dal Fabbricante, con la indicazione dell' avvenuto controllo per parte dello Stato; in Svezia invece è prescritto che la stessa Autorità controllante munisca ciascuna boccetta di sigillo a piombo e di etichetta, mettendovi il proprio nome, la data del controllo ed il valore in unità immunizzanti da essa riscontrato.

È pure saggia norma quella dettata da alcuni Stati, che il siero debba sempre vendersi nelle boccette originali, piombate e non aperte.

La Germania infine ha stabilito fin dal 1898 anche delle norme per il controllo del valore immunizzante del siero antidifterico solido.

4° Da ultimo è necessario che non sia messo in commercio siero che abbia un valore immunizzante troppo basso. Il limite minimo di tale valore dovrebbe stabilirlo lo Stato. Fu perciò che il Governo Italiano, con Ordinanza di Sanità interna del 10 marzo 1895, fissava come limite minimo del valore antitossico del siero antidifterico da mettersi in commercio quello di 60 unità immunizzanti per cm. c.

* * *

Poche parole basteranno intorno ai due *metodi principali che si sono seguiti finora per determinare il valore antitossico di un siero* : quello di Roux e quello di Ehrlich-Behring.

Secondo il metodo di Roux, si inoculavano ad una cavia di sesso maschile, del peso di circa 500 grammi, diverse quantità di siero in proporzione del peso dell' animale ($^1/_{1000}$, $^1/_{10000}$, $^1/_{25000}$, $^1/_{50000}$); e 24 ore dopo si inoculava alla stessa cavia una quantità di cultura virulenta di bacilli della difterite, che avesse l'età di un giorno e che fosse capace di uccidere l'animale controllo in circa 30 ore. Il valore, ossia l'efficacia del siero, era tanto maggiore, per quanto minore era la quantità che occorreva preventivamente injettare dello stesso siero, in paragone del peso corporeo, per neutralizzare la dose mortale di cultura difterica che si inoculava dipoi.

Oggi però il metodo universalmente riconosciuto come il più rapido

ed il più sicuro per misurare l'efficacia dei sieri, è quello di Ehrli Behring, come venne anche riconosciuto nel Decimo Congresso Inter zionale d'Igiene e Demografia di Parigi dell'anno 1900.

Questo metodo, in sostanza, consiste nel saturare la toxina difter con l'antitossina, e nel misurare il valore di un siero dalla quantità tossina, che esso neutralizza nel bicchiere da saggio.

Si determina dapprima la quantità di tossina, ossia di veleno prod dai bacilli della difterite, sciolto in brodo nutritivo, che sia capac uccidere una cavia del peso di 250-300 grammi in 3-5 giorni. Qu quantità è l'unità di veleno.

Si cerca poi la quantità di siero, la quale, aggiunta a 100 unit veleno, forma un miscuglio neutrale, ossia innocuo per la cavia, e quindi, injettato ad essa ipodermicamente, non ha per conseguе veruna reazione biologica, adunque nè un' infiltrazione (edema) loc nè un malessere dell' animale che produca una perdita di peso.

L'unità immunizzante è la quantità di siero che neutralizza 100 u di veleno.

Un siero, di cui 1/100 (= 0.01) di cm. c. neutralizzi 100 unità veleno, contiene appunto 100 unità immunizzanti per cm. c.

Basta quindi avere una provvista di tossina normale, per pol misurare l'efficacia di qualsiasi siero.

La questione della unificazione della misura dell' attività dei sieri un' alta importanza pratica, ed è desiderabile che tutti gli Stati, esercitano il controllo del siero antidifterico, adottino un metodo u per la determinazione del valore del siero stesso. Altrimenti si avra incertezza nel dosamento, insuccessi terapeutici e profilattici, sfid dei medici e degli ammalati, inesattezza nei lavori teorici sulla questi dell' immunità ; e via dicendo.

3° *La conservazione del siero antidifterico nella sua efficacia e nella purezza, e la vigilanza che spetta allo Stato sotto tale riguardo.*

Non basta il poter disporre di sieri efficaci e di un valore antitos ben determinato; occorre altresí esser certi che il siero si sia ben servato, ossia che non abbia perduto quell' efficacia che aveva al mom della sua preparazione.

Egli è assodato, infatti, che il siero, per azione del tempo influenze diverse, può subire una diminuzione del suo potere antitos ossia può attenuarsi. — In ciò l'antitossina difterica si assomiglia tossina.

Gli studii di Ehrlich, Abba, Ghiadini ed altri ci hanno fatto c

scere in che modo il valore del siero antidifterico si attenua per effetto del tempo.

Una volta si credeva che il siero antidifterico, dopo 3 o 4 mesi, perdesse di valore antitossico; epperò, trascorso questo lasso di tempo, i farmacisti rimandavano all' Istituto produttore il liquido ritenuto inattivo. Taluni Stati anzi imposero agli Istituti produttori l'obbligo di ricambiare gratuitamente ai rivenditori il siero rimasto invenduto dopo tale periodo di tempo. E questo, naturalmente, costituendo una perdita per gli Istituti stessi, aumentava per riverbero il prezzo del siero, nuocendo alla diffusione della sieroterapia, e più specialmente poi della sieroprofilassi, per la quale occorrono maggiori quantità di siero, quando si debbano immunizzare contemporaneamente parecchi individui esposti al contagio, per il caso di vaste ricorrenze epidemiche.

Ma le ricerche fatte nel Laboratorio di Ehrlich hanno dimostrato che il siero perde, è vero, di valore nei primi 2 o 3 mesi dopo la sua fabbricazione, ma poi si arresta ad un valore costante che conserva per lungo tempo. Il siero a valore costante sarebbe, pertanto, quello che si dovrebbe usare nella pratica.

Il grosso delle perdite in valore di un siero si verifica appunto nei primi 3 mesi, ma specialmente nel primo e nel secondo. Verso il quarto mese il valore comincia a diventare stazionario o di poco modificabile, e rimane stazionario certamente per un anno e mezzo dalla data della sua fabbricazione, come le esperienze di Abba hanno dimostrato; a 2 anni, il valore è già diminuito di nuovo; a 3 anni, è diminuito ancora più; a 4 anni il siero è diventato del tutto inefficace (Ghiadini).

Per la pratica dunque importa procurarsi un siero bene stagionato, ossia di almeno 2 mesi di età, ma non eccessivamente invecchiato, ossia avente più di un anno e mezzo di età. Il ricambio del siero 3 o 4 mesi dopo della sua fabbricazione, come si faceva una volta, non è affatto giustificato. Invece è necessario che lo Stato faccia esaminare il valore del siero a partire da un anno e mezzo dalla sua preparazione, e prescriva il ritiro dal commercio di quelle partite che avessero perduto di efficacia.

Un tale controllo del siero che si trova già in vendita, si esegue in Italia ed in altri Stati. Esso si esegue periodicamente in Austria, dove l'Istituto Governativo per la preparazione del siero antidifterico sedente in Vienna ritira ogni tre mesi dal commercio alcune boccette di prova per ogni serie di siero; le saggia nell' efficacia, e, se questa è diminuita, le ricambia.

In Svezia, l'Autorità centrale che fà il controllo del siero prima che questo vada in commercio, conserva presso di sè un certo numero di boccette, per verificare, dopo un certo tempo, se il siero ha perduto di

...aso, come pure se si trova che per altr... ...uomo, viene ordinato il ritiro di tutta l... ...mercio.

...sieroterapico di Berna ricambia gratuit... ...il siero avente più di un anno di et... ...

* *

...come la luce, il calore, l'ossigeno atmosferic... ...sul potere antitossico del siero, attenuandol... ...come regole per la buona conservazio... ...fuori il contatto della luce, in un ambien... ...esposto al gelo, e la cui temperatura non sup... ...la luce intensa, e specialmente a temperatu... ...il loro valore antitossico, anche senza pr...

...buona conservazione del siero leggonsi nell... ...generalmente le boccette, e tutti gli Sta... ...del siero antidifterico, hanno insistito e... ...i quali rivendono al pubblico il sier... ...fabbricatori, vi si uniformino. In Italia, i caratte... ...e boccette di siero antidifterico, sono stabili... ...che dà anche le norme per la sua conserva...

...l'influenza dannosa della luce e della ten... ...Numerosi esperimenti hanno dimostrat... ...verso la luce, come si crede. Esso può co... ...di vetro incoloro e trasparente, a luce di... ...menomamente la sua efficacia (Bujwi...

...con la congelazione il siero può diventa... ...esso può resistere benissimo a ripetuti cong... ...perdita del suo valore antitossico (Bujwid... ...impunemente il riscaldamento a bagn... ...-60° C., senza che il suo potere antitossic... ...Spronck; Béclère, Chambon et M...

...Felix Müller, esercita sul siero un... ...dopo tre mesi, lo rende perfettament... ...pure, ma meno dell' ossigeno.

Per questa ragione, è meglio conservare il siero, anzichè nelle ordinarie boccette con turacciolo di sughero, in tubi od ampolle di vetro ermeticamente chiuse alla fiamma, lasciandovi dentro appena una piccola bolla d'aria. Così pratica il Prof. Tavel nell' Istituto batterioterapico di Berna, e così si fà pure in alcuni Istituti tedeschi.

Naturalmente, i tubi o le ampolle debbono portare scalfito colla lima il punto destinato alla rottura; ed in questo punto, inoltre, il collo dell' ampolla dev' essere così largo da permettere che vi penetri comodamente l'ago-cannula della siringa, allo scopo di aspirare il siero direttamente dal suo recipiente originario, come deve farsi in tutti i casi. Dippiù, nel fondere il vetro alla fiamma per ottenere la chiusura ermetica dei tubi o delle ampolle, si dovrà procedere con tutta cautela per non produrre la coagulazione del siero; e ciò si otterrà più facilmente se i recipienti si saranno riempiti con la dovuta cura.

*
* *

Occorre intanto notare che il siero antidifterico può essere modificato alquanto nei suoi caratteri fisici, senza essere alterato, e senza aver perduto della sua efficacia. Un siero di un anno e mezzo di età, originariamente sterile e che sia stato ben conservato, può tuttavia mostrarsi opalescente, anzichè di un giallo-citrino limpido, e può anche presentare al fondo della boccetta un leggero deposito, senza che ciò indichi un'alterazione e senza che esso abbia subito alcuna diminuzione del suo valore antitossico primitivo.

Questo deposito si produce generalmente a capo di un tempo più o meno lungo ed è dovuto a globuli rossi, oppure a precipitati granulosi di albumina che non hanno importanza.

*
* *

Diverso è il caso se il siero si intorbida, perchè non è sterile, ossia è inquinato da germi fin dall' atto della sua preparazione o del suo imbottigliamento. Mentre i sieri sterili sono limpidi, o tutt' al più presentano quella opalescenza o quel leggero deposito che abbiamo testè accennato, i sieri inquinati presentano un intorbidamento permanente. Per poter distinguere un siero torbido per inquinamento da un siero limpido con deposito, bisogna liberare la boccetta dai suoi involucri, senza scuoterla, ovvero lasciarla riposare dopo averla tolta dall' imballaggio.

Ad ogni modo, per la pratica è preferibile ricorrere ad un siero perfettamente limpido e trasparente, perchè esso lascia subito scorgere un eventuale inquinamento.

Non sfuggirà ad alcuno la necessità di poter disporre di un siero asso-

lutamente privo di germi, e si comprenderà perciò come al requisi della sterilità tutti i Governi abbiano dato un peso non minore di quell della efficacia. La purezza del siero, pertanto, dev' essere anch' ess oggetto di rigoroso controllo da parte dello Stato; e bene hanno fatt quei Governi i quali hanno prescrittó agli Istituti produttori il ricambi gratuito obbligatorio delle boccette di siero che si sieno rivelate inqui nate, come hanno imposto pure ai Farmacisti l'obbligo di non vender siero che presenti segni di alterazione o decomposizione.

* * *

Per assicure la conservazione del siero antidifterico specialmente dal punt di vista della purezza o sterilità, furono proposti metodi diversi, di cui quell più comunemente usato è l'aggiunta al siero di sostanze antisetiche.

Le sostanze a tal' uopo usate nei diversi Istituti sono : l'acido fenic il tricresolo, il cloroformio e la canfora.

Fu Behring quegli che trovò che coll' aggiunta dell' acido fenico a 0.5 °/₀ il siero antidifterico si mantiene sterile e le sostanze immunizant in esso contenute si possono ben conservare. Una tale aggiunta non pu nuocere, perchè in 10 cm. c. di siero non sono contenuti che 5 centi-grammi di acido fenico; anzi, nei sieri molto concentrati, non si con-tengono che 15-25 milligrammi di tale sostanza.

Bonhoff poi, nell' Istituto per l'esame ed il controllo del siero in Steglitz (Berlino), ha trovato che la pratica abituale negli Istituti produt-tori, di aggiungere al siero il mezzo per cento di acido fenico e di non distribuirlo nelle boccette se non 7 giorni topo di tale aggiunta, garen-tisce assolutamente contro il pericolo che il siero antidifterico, prove-nendo da cavalli inaspettatamente ammalati di morva, possa comunicar all' uomo i germi di tale infezione. Egli, difatti, ha visto, che infettand a bella posta il siero antidifterico coi bacilli della morva, e poi aggiun-gendovi l'acido fenico al 0.5 °/₀, i bacilli, due ore dopo di tale aggiunta non sono più dimostrabili colle colture; e 24 ore dopo, quel siero, ino-culato alla cavia, non è più capace di farla ammalare di morva.

Essendo stato lamentato che l'aggiunta dell' acido fenico produc sempre nel siero un leggero intorbidamento, si è ricorso, in altri Isti-tuti, all' addizione di altri antisettici. Così, nell' Istituto di Schering l'Aronson aggiunge il 0.2 °/₀ di tricresol; nell' Istituto di Steglitz s aggiunge il 0.4 °/₀ della stessa sostanza. Altri adoperano il cloroformio. — Roux e Martin aggiungono al loro siero un pezzetto di canfora.

* * *

Un secondo metodo proposto per la conservazione del siero è quello

della filtrazione attraverso il filtro Chamberland o il filtro Berkefeld. Patrocinatori di questo metodo sono il Bokenham di Londra, che l'introdusse, e così pure il Funck di Bruxelles. Questi dice che il siero così trattato si conserva assai lungamente ed anzitutto rimane molto limpido. Il De Martini di Milano però trovò che il siero antidifterico filtrato attraverso il filtro Chamberland perde la massima parte del suo contenuto in antitossina, epperò tale metodo a scopo di favorire la conservazione del siero sarebbe da rigettarsi.

In opposizione al De Martini, lo Dziergowski avrebbe trovato che il siero antidifterico, filtrato attraverso le candele Chamberland, Marca « F », sperimentate precedentemente nella loro completa impermeabilità pei batterii, non subisce veruna perdita nè nella sua efficacia curativa, nè nel suo contenuto in albumina.

Ma il Cobbett di Cambridge nel 1898 ha confermato le esperienze del De Martini, dimostrando che la filtrazione del siero antidifterico attraverso il filtro Chamberland od il filtro Berkefeld può senza dubbio produrre una perdita del suo valore antitossico. Il grado di questa perdita è assai variabile e dipende dal grado di permeabilità del filtro adoperato; esso può arrivare fino al 30 %, e può essere anche totale, se il filtro si ostruisce con gelatina.

* * *

Il Behring, avendo visto che i sieri di un alto valore immunizzante perdono assai presto il loro valore antitossico, introdusse il metodo della conservazione del siero in forma secca, evaporandolo a bassa temperatura. Riuscí così ad ottenere un preparato che contiene l'antitossina difterica nella forma la più concentrata, vale a dire 5,000 unità immunizzanti in un gramma; e che, tenuto in vasi ermeticamente chiusi, fuori della luce, si conserva inalterato per un tempo lunghissimo.

Il siero solido si presenta sotto forma di laminette gialle trasparenti, oppure di polvere biancogiallastra o bianca, che si scioglie in 10 parti di acqua, dando un liquido per colore ed aspetto uguale al siero liquido ordinario. Dev' essere perfettamente sterile e non deve contenere alcuna sostanza antisettica. Si vende in dosi di 250 e di 1,000 unità immunizzanti. La sua soluzione si prepara a fresco, volta per volta, aggiungendo 1 cm. c. di acqua distillata sterilizzata per ogni 250 unità immunizzanti, nella stessa boccettina originale, la quale ha la capacità di 2-6 cm. c. La stessa soluzione dev' essere limpida, ad eccezione di piccoli fiocchetti di albumina; e deve essere somministrata nelle boccettine originali.

Benchè il siero solido di Behring possegga molti vantaggi, purtuttavia il suo uso non si è molto generalizzato. Una delle ragioni, come vedemmo,

è questa, che le soluzioni di tale siero, sebbene fatte dal Farmacista con tutte le cautele, possono nondimeno essere ben lontane dal soddisfare al requisito della sterilità.

* * *

Il Bujwid, come già avemmo occasione di dire, ha ottenuto la concentrazione dell' antitossina difterica e nello stesso tempo la sua conservazione per più di un anno, mediante il processo della congelazione, che qui non staremo a ripetere.

Finalmente, il siero antidifterico è stato conservato col metodo del riscaldamento frazionato, senza l'aggiunta di sostanze antisettiche. Fu il Marenghi in Italia, nei Laboratorii della Sanità Pubblica, quegli che trovò che colla sterilizzazione frazionata a 55°-60° C., mentre si assicura la migliore conservazione del siero, non si intacca affatto il suo potere antitossico.

Il valore immunizzante del siero antidifterico riscaldato fra 50° e 60° C., ed anche alla temperatura di coagulazione, non diminuisce menomamente.

Gli stessi risultati hanno ottenuto lo Spronck in Olanda, riscaldando il siero a bagnomaria per mezz' ora fino a 58°, e per 20 minuti fra 50° e 50°,5; e Béclère, Chambon e Ménard in Francia, riscaldando il siero per 2 ore alla temperatura di 58° C. Anche nell' Istituto sieroterapico di Torino si ottiene un siero sterile e perfettamente integro nel suo valore immunizzante, col processo della sterilizzazione frazionata a 55° C., fatta per parecchie ore e per tre giorni di seguito.

4° *Altri compiti dello Stato nei riguardi della sieroprofilassi. — La produzione del siero antidifterico, e la sua diffusione in mezzo alla popolazione. — Il prezzo del siero e la questione economica.*

I compiti dello Stato nei riguardi della sieroprofilassi della difterite non si limitano al solo controllo della produzione e della vendita del siero allo scopo di garentirne al pubblico medico e profano l'efficacia, la purezza e l'innocuità, ma consistono ancora nel rendere accessibile a tutti questo prezioso mezzo profilattico, e nel sorvegliarne l'uso.

Lo Stato, dunque, deve pure interessarsi della produzione del siero antidifterico e della sua diffusione in mezzo alla popolazione, per modo che all' evenienza lo si possa avere prontamente, dovunque, nella quantità necessaria, ed al migliore buon mercato; e deve vigilare affinchè esso sia venduto ed adoperato solamente da persone tecniche, responsa-

bili, cosicché non diventi strumento di pericolosa speculazione in mano a profani.

Alcuni Governi hanno assicurato la produzione del siero antidifterico occorrente pei bisogni della popolazione, creando Istituti sieroterapici proprii. Cosí fece l'Italia fino al 1896; cosí fanno oggi l'Austria, il Giappone, il Municipio di New-York, e qualche altro Governo. La maggioranza degli Stati però ha preferito di rinunziare a questa specie di monopolio, ed ha lasciato la produzione del siero antidifterico all' industria privata, circondandola però di tutte le garanzie di controllo. Egli è cosí che nei Paesi civili sono sorti diversi Istituti sieroterapici, con l'autorizzazione e sotto la sorveglianza dei rispettivi Governi. Al qual proposito cade in acconcio osservare che questi Istituti è desiderabile che sieno organizzati in modo da assicurare una grande produzione di siero, ma che però non sieno molto numerosi; perché in tal guisa si rende più agevole il controllo dello Stato. Così accade, per esempio, in Germania. In tutti gli Stati, infine, é facilitata, ma nello stesso tempo è sorvegliata la introduzione di siero antidifterico dall' Estero. Con queste provvidenze si realizza una condizione fondamentale per la diffusione della sieroprofilassi, quella cioè che si abbia a disposizione una grandissima quantità di siero, e che quindi se ne metta in commercio moltissimo.

* * *

Una seconda condizione da realizzare é quella di mettere questo siero alla portata di tutti, in ogni centro di popolazione. Il mezzo scelto da tutti i Governi per raggiungere tale scopo, é stato quello di costituire dei depositi di siero presso le Farmacie. Alcuni Governi, come quelli della Germania, hanno addirittura inscritto il siero antidifterico fra' rimedii obbligatorii della propria Farmacopea, e quindi hanno obbligato i Farmacisti a tenere costantemente nella propria officina, per ogni bisogno, una provvista di siero, sia di basso, che di alto valore immunizzante, e sia siero liquido, che solido. Ed a tal' uopo questi Governi hanno istituito dei Depositi centrali che acquistano direttamente il siero (controllato) dagli Istituti produttori, e lo distribuiscono a tutte le Farmacie della propria circoscrizione, provvedendo pure al ricambio del siero invecchiato, inquinato o comunque alterato. Questi depositi, in alcuni Paesi, forniscono pure alle Farmacie le siringhe occorrenti per le injezioni. Il Governo Italiano (1902) ha inscritto il siero antidifterico nella propria Farmacopea, ma senza renderne obbligatoria la tenuta per parte dei Farmacisti. Altri Governi infine si sono semplicemente limitati ad esortare i Farmacisti a tenere costantemente una provvista di siero, ed

hanno additato loro gli Istituti, da cui potevano acquistarlo, i gr
concentrazione del siero, ed il suo prezzo asseconda del suo conten
unità immunizzanti.

Dappertutto però é stato raggiunto lo scopo di costituire nu
depositi di siero a contatto della popolazione urbana e rurale col
crivere che il siero antidifterico debba essere venduto dai Farm
Solo la Francia (legge 25 Aprile 1895) ha autorizzato i medici, i
d'urgenza, a fornire essi stessi il siero ai proprii clienti; ed h
cesso pure che, per uso di assistenza pubblica, potessero farse
depositi presso gli Istituti di beneficenza, lasciando a questi la fac
acquistare direttamente il siero dagli Istituti produttori.

In Svizzera, nel Cantone di S. Gallo, il Governo Cantonale ha
tuito dei depositi di siero a prezzo ridotto in tutte le Farmacie pub
e negli Ospedali posti in luoghi dove non esistonó Farmacie publ
Il Governo del Canton Ticino poi ha costituito un deposito di s
Bellinzona, e da questo lo fá distribuire gratuitamente a tutti i Med
Cantone, ufficiali sanitarii o liberi esercenti, che ne facciano ric

In Italia, un Ordinanza di Sanità interna del 10 Marzo 1895 p
leva i depositi di siero presso gli Istituti produttori, i Medici P
ciali, gli Ufficiali Sanitarii Comunali, le Farmacie e gli Ospeda
presentemente in Italia il siero antidifterico non si vende che dag
tuti produttori e dai Farmacisti; e difatti é inscritto nell' ultima ed
della Farmacopea fra le sostanze medicamentose le quali non p
essere vendute che dai Farmacisti.

Certo, limitando la vendita del siero alle Farmacie, coll' obbligo
somministrarlo se non dietro ordinazione medica, si assicura conv
tamente la vigilanza sull' uso del siero stesso, e si evita che esso
oggetto di dannosa speculazione.

* * *

Lo Stato, infine, non può disinteressarsi del prezzo del sierro ant
e, essendo la questione economica di capitale importanza per
... e la diffusionenon solamente della sieroterapia, ma anche
... dimente, delle injezioni preventive, come mezzo di profila
... individuo e per la comunità.

... che il prezzo del siero varia asseconda dell' Istituto di
... e più specialmente asseconda del suo valore in unità im
... la dose di antitossina da injettarsi a scopo immunizzante, –
... breve, — é andata successivamente crescendo, dalla
... di Behring ad oggi. Lo stesso Behring, che in pri

riteneva sufficiente per l'immunizzazione la dose di 60 unità immunizzanti, dovette poi convincersi che questa dose non è sufficientemente sicura; epperò egli elevò la dose immunizzante a 150 unità immunizzanti. Ma egli stesso dubitò che questa dose potesse essere in grado di proteggere contro qualsiasi malattia difterica, specialmente se la persona inoculata si trova già nello stadio di incubazione della difterite. Ed i fatti hanno confermato le sue previsioni; laonde, posteriormente, la dose immunizzante è andata ancora aumentando, fino ad arrivare a 250, 300, 500 ed anche più unità immunizzanti asseconda dei diversi osservatori.

Ora, l'aumento della dose immunizzante importa un aumento di spesa; il quale è maggiormente risentito allorquando si tratta di applicare la sieroprofilassi su vasta scala, per far fronte ad una estesa e grave epidemia. L'alto prezzo del siero quindi costituisce una seria difficoltà per la diffusione della sieroprofilassi, e per lo meno escluderebbe dai benefici di questa le classi più disagiate, qualora non si trovasse modo di rendere le injezioni preventive accessibili anche a queste ultime.

Il moltiplicarsi degli Istituti produttori del siero ha certamente contribuito ad abbassare il prezzo di questo rimedio; ma, con tutto ciò, il costo di una vaccinazione antidifterica è sempre notevolmente supériore a quello di un innesto contro il vaiolo.

Préoccupati di questo fatto, diversi Governi, come quelli della Prussia e degli altri Stati della Germania, dell'Austria, della Svezia e della Svizzera, hanno determinato il prezzo di vendita del siero antidifterico da parte dei Fabbricanti ai Farmacisti e da parte dei Farmacisti al pubblico, prendendo a base il suo conteuuto in unità immunizzanti.

Gli Stati tedeschi hanno anche stabilito che agli Ospedali, alle Cliniche Universitarie, alle Policliniche, agli Istituti di beneficenza, alle Casse di soccorso e simili, il siero debba essere venduto dai Fabbricanti a prezzo ridotto, ed hanno stabilito il limite di tale riduzione (In Prussia è il 30 %).

Essi inoltre hanno eccitato i Comuni e le Casse di soccorso degli ammalati che si trovino in buone condizioni finanziarie, a provvedere i mezzi per l'acquisto del siero pei poveri, sia a scopo immunizzante che curativo, come pure per l'acquisto delle siringhe ed accessorii.

I Governi dell' Alsazia Lorena, del Granducato di Baden, del Ducato di Meklemburg-Schwerin hanno, fin dal 1894, stanziato nei proprii Bilanci un fondo par l'acquisto del siero pei poveri.

In Svizzera, il Cantone di Neuenburg, dal 1898, provvede gratuitamente il siero agli indigenti e agli ospedali, a patto che esso non sia applicato ad altra malattia che alla difterite. A tal' uopo, quel Governo

ha fatto un contratto coll' Istituto Sieroterapico di Berna, ed ha creato dei depositi intermedii, che ritirano il siero dall' Istituto stesso e lo forniscono ai Farmacisti. L'Istituto di Berna poi si incarica di fornire regolarmente il siero ai depositi, e di ritirare le boccette non usate per un certo tempo dopo della data di fabbricazione (il siero Tavel, ben conservato, si mantiene sicuramente attivo almeno per un anno), oppure evidentementealterate. Il siero è venduto in tutte le Farmacie a prezzo uniforme ed a pronti contanti. Per il siero fornito agli indigenti ed agli ospedali, lo Stato rimborsa i Farmacisti. Per il rilascio del siero agli ospedali, occorre l'ordine del Medico o del Direttore, ed il nome degli ammmalati curati. Per il rilascio agli indigenti, basta un ordine sottoscritto da un Medico riconosciuto dallo Stato, portante il nome e l'indirizzo dell' ammalato, coll' indicazione « *service gratuit* ».

Il Cantone di San Gallo, dal 1901, allo scopo di mettere il siero alla portata di tutti, ha fatto un contratto coll' Istituto di Berna, in virtù del quale quest' ultimo provvede il siero a tutte le farmacie pubbliche del Cantone ed agli Ospedali esistenti là dove non si trovano farmacie pubbliche. Lo Stato rimborsa all' Istituto di Berna la metà del costo del siero; ed il pubblico acquista il siero dalle Farmacie suddette e dagli ospedali a prezzo ridotto, e cioé paga per le dosi di 1,000 unità immunizzanti il prezzo di 2 franchi, anziché 4, e per le dosi di 500 unità immunizzanti il prezzo di 1 franco anziché 2. Di questo siero a prezzo ridotto possono usufruire soltanto gli individui che appartengono al Cantone di S. Gallo, ed esso non si somministra che dietro ordine scritto di un Medico. Negli accennati depositi si vende anche la siringa del Dr Beck, al prezzo di franchi 3.20.

Il Governo del Canton Ticino (come già vedemmo), dal 1900 fornisce addirittura il siero gratuitamente a tutti i Medici del Cantone, sieno ufficiali sanitarii, che liberi esercenti.

Il Governo del Cantone di Zug, con Decreto 21 marzo 1900, nel rendere obbligatorie le inoculazioni preventive di siero antidifterico allorquando la difterite comparisce in forma maligna, addossava la spesa di tali inoculazioni ai rispettivi Comuni.

Il Municipio di New-York, che ha un Laboratorio proprio per la produzione del siero andidifterico, fin dal 1895 fornisce gratuitamente il siero ai poveri tanto per le injezioni curative, che per quelle profilattiche. Lo stesso fanno in Italia, da parecchi anni, il Municipio di Torino, che ha pure un Istituto sieroterapico proprio, ed il Municipio di Milano. Ed anche il Comune di Roma, da qualche anno, fornisce gratuitamente il siero curativo e preventivo ai poveri.

Da ultimo sono numerosi, in Italia e fuori, i municipii, le opere pie

ed i sodalizii, che hanno messo il siero antifterico a disposizione dei poveri, almeno in determinate contingenze epidemiche.

Indubbiamente, egli non è possibile imporre la pratica delle injezioni preventive come provvedimento profilattico obbligatorio contro la difterite, se nello stesso tempo non si somministra gratuitamente il siero antidifterico e non si esonerano i privati da ogni altra spesa inerente a tale servizio. Si tratta di profilassi nell'interesse pubblico, epperò il servizio dev'essere interamente gratuito, come per la vaccinazione contro il vajuolo. Soltanto a questa condizione la sieroprofilassi della difterite può diventare una pratica di uso generale e l'Autorità sanitaria potrà, all'occorrenza, renderla obbligatoria. — L'esempio ce lo ha già dato il Cantone di Zug.

5° *La dose di antitossina difterica necessaria a scopo profilattico, e la durata della immunità in rapporto alla dose.*

Diversi criterii hanno presieduto a determinare la quantità dell'antitossina difterica che bisogna introdurre nel corpo umano per prevenire lo sviluppo della difterite.

Behring, fin dal 1895, nel 67° Congresso dei Naturalisti e medici Tedeschi in Lubecca, disse che per la immunizzazione basta la metà della dose curativa. Ora, la dose curativa dell'antitossina difterica varia asseconda del tempo in cui s'inizia il trattamento (intervento precoce o tardivo), della gravezza del caso, e della e tà dell'infermo. Behring stabiliva come dose curativa semplice, pei casi ordinarii, quella di 600 unità immunizzanti, da injettarsi sempre in una volta sola e senza perdita di tempo. Questa dose vale pei casi recenti, cioè di uno o due giorni di malattia, e non molto gravi. — Pei casi avanzati, e per quelli recenti ma gravi, occorre injettare in una volta 1,000 unità immunizzanti. — Per gli adulti e per i casi assai gravi nei bambini, occorre injettare in una volta 1,500 e più unità immunizzanti.

Le dosi curative singole dunque oscillano fra 600 e 1,500 unità immunizzanti; mentre le dosi curative complessive oscillano fra 600 e 4,000 o 5,000 u. i.

In America (Stati Uniti) la dose curativa è stata sensibilmente elevata, rispetto a quella che si adopera in Germania e in altre parti d'Europa. Per i casi di croup e per gli altri casi gravi in bambini di più di 2 anni di età, ivi si fà una injezione di 1,500-2,000 u. i., da ripetersi, secondo il bisogno, ancora una o due volte. Per i casi leggeri in bambini di più di 2 anni di età, e per i casi gravi in bambini di meno di 2 anni di età, si injettano 1,000 unità immunizzanti, da ripetersi secondo il bisogno. In

New-York la difterite si cura quasi sempre con una sola injezio di 2,000-4,000 u. i.

In Italia, quando si produceva il siero antidifterico nei Laborat della Sanità Pubblica, si mettevano in commercio delle boccette 1000 unità imumnizzanti a scopo curativo (al prezzo di £ 2.25). An il Laboratorio di Torino prepara boccette di siero curativo di 1,000 u.

* * *

Ora, le dosi di antitossina a scopo immunizzante da principio furo molto deboli, contenendosi fra 60 e 100 unità immunizzanti. Visto che tali dosi non erano di effetto sicuro, esse vennero elevate successiv mento a 150 e 200 unità immunizzanti. Per esempio, le boccette di sie preventivo messe in vendita da' Laboratorii della Sanità Pubblica Italia negli anni 1895 e 1896, contenevano appunto 200 unità immuni zanti e costavano la tenue somma di £ 0.50, di fronte al prezzo di marc 2.25 che costava allora una boccetta di siero Höchst, dello stesso nume di unità immunizzanti.

Ma anche questa dose venne sorpassata e si arrivò presto a 250 e 300 u. ossia alla metà della dose curativa semplice di Behring. Certamen l'injezione di 250-300 unità immunizzanti basta a conferire, ne grande maggioranza dei casi, una immunità che dura da 3 a 4 set mane, vale a dire per un periodo di tempo che il più delle volte sup quello del pericolo del contagio. Se il periodo pericoloso dura più lungo, si può premunirsi con una seconda injezione. Questo è que che si è praticato, per esempio, nelle Cliniche pediatriche di Heubner Berlino e di Kraus a Praga, dove si sono immunizzati sistematicame contro la difterite tutti i bambini che entravano all' ospedale, e speci mente quelli ammalati di morbillo e scarlattina. Ivi le injezioni si ri tevano ogni 3 settimane.

Però la dose di 300 unità immunizzanti è stata superata anch' essa molti oggi injettano di regola, a scopo preventivo, non meno di 500 un immunizzanti. Così, le boccette di siero preventivo messe in commer dagli Istituti di Torino e di Berna contengono appunto 500 unità imm nizzanti; e tale è la dose consigliata dal Prof. Tavel di Berna.

Ma il Netter, in Francia, è andato anche più in là : egli injetta ne maggior parte dei casi 1,000 unità immunizzanti, e sale a 2,000 u. i. casi in cui èvvi il morbillo. Anche altri Autori, nei morbillosi e ne scarlatinosi, inclinano ad elevare la dose immunizzante dell' antitoss difterica.

È pure logico aumentare tale dose nei casi in cui si può presum che l'organismo abbia già la infezione allo stato d'incubazione ; e

pure quando l'esame batteriologico riveli la presenza del bacillo di Löffler nella bocca di individui, che ebbero rapporti con difterici, senza che presentino essi stessi sintomi di malattia.

La dose immunizzante poi deve certamente variare asseconda dell' età del soggetto da inoculare. E tutti coloro i quali hanno dovuto fare un gran numero di injezioni preventive ad individui di differente età, si sono sempre inspirati a questo criterio.

Sono istruttivi, a tale riguardo, i seguenti esempii.

Il Dr A. M. Thomas, nel 1895, dovendo assoggettare alla sieroprofilassi tutti i bambini del *Nursery and Child's Hospital*, di New-York, nel numero di 130, per arrestare il corso di un' epidemia difterica scoppiata in quell' Asilo-Ospedale, proporzionò così le dosi di antitossina :

50 u. i. ai bambini di 3-4 settimane;
50-75 u. i. ai bambini di 2 mesi;
100 u. i. ai bambini di 3-6 mesi;
150 u. i. ai bambini di 7-12 mesi;
200 u. i. ai bambini di 2-4 ani.

Il Dr W. P. Coues, di Boston, nel 1898, volendo immunizzare tutti i bambini (50) del *St. Mary's Infant Asylum*, per troncare un' epidemia di difterite ivi manifestatasi, regolò le dosi, così da injettare 50 unità immunizzanti al bambino più piccolo, che aveva l'età di un giorno, e 500 unità immunizzanti al bambino più grande, che aveva 5 anni di età.

Il Dr Henry D. Jump (*Philadelphia Medical Journal*, January 11, 1902) stabilisce la dose di 250 u. i, per i bambini al disotto di 2 anni, e di 500 u. i. per tutti gli altri.

Il Dr Samuel S. Adams, che ebbe occasione di immunizzare 422 bambini, somministrò 100 u. i. a quelli di un anno; 250 u. i. a quelli di 2 a 6 anni; e da 300 a 500 u. i. a quelli di età superiore ai 6 anni.

Il Dr Giovanni Pasini, Ufficiale Sanitario di Baricella (Bologna), che nel 1897 immunizzò 260 bambini dell' età di 1 a 12 anni, riuscendo così ad arrestare rapidamente una epidemia di difterite che dominava da mesi in quel Comune, injettò 100 unità immunizzanti ai bambini fino a 2 anni di età; 200 u. i. ai bambini fra i 2 e gli 8 anni di età; e 300 u. i. a quelli aventi da 8 a 12 anni di età.

Il Dr J. S. Billings (New-York) ritiene che nei bambini debbano usarsi 300 u. i. e 500 negli adulti.

Intanto non si può fare a meno di osservare che *qualche incertezza regna ancora circa la dose di antitossina difterica da adoperarsi a scopo immunizzante.* E ciò tanto più inquantochè, di fronte ad un insuccesso della immunizzazione, non è sempre facile decidere se la difterite nell'

individuo immunizzato si sia sviluppata per essersi impiegata una do di antitossina troppo debole, ovvero perchè la malattia si trovava già al stato d'incubazione, o perchè l'immunità non ha avuto ancora il tem di stabilirsi o perchè é digià scomparsa. Come nella vaccinazione jenn riana, anche in quella antidifterica l'immunità non si stabilisce imm diatamente; e l'inoculazione del siero conferisce una immunità re solo dal 2° al 21° — 28° giorno.

*
* *

Egli è fuori dubbio che una stessa dose di antitossina può conferire a individui diversi una immunità di differente durata. Cosi il Dotto Adams sopracitato, colla stessa dose di 250 unità immunizzanti, osserv in un bambino di 2 anni una immunità della durata di 5 mesi e 24 giorni ed in una fanciulla di 12 anni una immunità della durata di soli 12 giorni.

In generale, per altro, la durata della immunità é, benchè non esattamente, proporzionale alla dose dell' antitossina injettata, pur non superando, per lo più, il periodo di 3-4 settimane.

Il Dr Gordon F. Morrill nel 1898 pubblicò alcune interessanti osservazioni da lui fatte fin dal 1894 sulla durata della immunità contro la difterite conferita da una sola injezione di antitossina. Dalle sue osservazioni sopra 1801 bambini che furono immunizzati per lo meno ogni 28 giorni, egli conchiuse che con una dose di 100-250 unità immunizzanti viene conferita una immunità della durata almeno di 10 giorni, se essa é adoperata 24 ore prima che abbia avuto luogo l'infezione. Una dose maggiore, e cioè di 250 u. i. per un bambino di 2 anni, fino a 500 u. i. per un bambino di 8 anni e più, conferisce una immunità che dura 20 giorni.

Osserveremo da ultimo che qualunque sia la dose che si injetta a scopo immunizzante, è bene che essa sia concentrata nel minimo volume di siero possibile, ossia che si adoperi un siero di alto valore immunizzante (quando non si voglia adoperare il siero solido); e ciò non solamente per rendere agevole la tecnica dell' injezione, ma principalmente per eliminare gli effetti secondarii dell' injezione stessa, i quali, siccome vedremo, dipendono dal siero del cavallo come tale, e non dall' antitossina.

8° *La maniera più opportuna di somministrare l'antitossina difterica.*

Il metodo più comunemente adoperato per introdurre nel corpo l'antitossina difterica a scopo immunizzante è quello stesso che si adopera per la introduzione a scopo curativo, ossia l'*injezione ipodermica*, la quale ha il vantaggio di essere comoda e scevra di pericoli.

La tecnica dell' inoculazione del siero antidifterico è assolutamente uguale a quella delle altre injezioni ipodermiche, e presuppone, al pari di questa, la più rigorosa asepsi sia del punto dell' injezione, come delle mani del Medico e della siringa.

Per la injezione è stata molto adoperata la siringa di Koch a pallone, della capacità di 10 cm. c. Il popolo però si spaventa di queste grosse siringhe; e certamente, adoperando un siero di un alto valore immunizzante, che contenga, per esempio, 300 e più unità immunizzanti in 1 centimetro cubico, si potrà fare uso delle ordinarie siringhe ipodermiche, semplificando molto l'operazione.

Come punti per la injezione bisogna scegliere quelle parti del corpo, in cui la pelle si lascia sollevare in grosse pliche, evitando, per altro, quelle parti su cui l'indiduo decombe.

I punti più comunemente scelti sono stati: nel petto, la regione costale anteriore (regione dei muscoli pettorali), la fossa sottoclavicolare, la regione sotto-ascellare; nel dorso, la regione laterale e la interscapolare (il Fischer preferisce appunto di injettare fra le omoplate, perchè così i bambini non vedono la siringa); nell' addome, le regioni laterali; nelle estremità superiori, la regione antero-esterna del braccio (punto comodo a scegliersi, quando occorra immunizare molti bambini in breve tempo) e la superficie dorsale dell' antibraccio; finalmente, nelle estremità inferiori, la natica ed il lato esterno della coscia.

L'injezione deve farsi lentamente; non occorre massaggio, perchè l'assorbimento del liquido avviene assai rapidamente; da ultimo, il punto dell' injezione si deve coprire con un pò di ovatta o con una goccia di collodion.

* * *

Un altro metodo seguito per l'injezione del siero antidifterico è l'*injezione endovenosa*. Questo metodo, per altro, è stato adoperato in un limitato numero di casi (Gagnoni, Cairns) a scopo di sieroterapia, per forme assai gravi di difterite caratterizzate da epistassi, emorragie cutanee, ingrossamento considerevole dei ganglii linfatici, pallore eccessivo dei tegumenti, complicazioni pulmonari o accidenti tossiemici molto accentuati, imminente necessità della tracheotomia; ma non risulta che sia stato eseguito ancora a scopo di sieroprofilassi; nè se ne saprebbe scorgere la necessità.

* * *

Finalmente è stata proposta ed attuata l'*amministrazione del siero antidifterico per la via gastrica e rettale*, tanto a scopo curativo, che a scopo preventivo.

Hanno pubblicato osservazioni di sieroterapia per la via gastrica, co felice risultato, ossia con esito in guarigione, Porteous nel 1897 (5 casi De Minicis nel 1897 (5 casi nell' Ospedale Maggiore di Bologna); Zahors nel 1899 (9 casi). Abba poi, nel 1896, pubblicò 8 guarigioni di difter coll' amministrazione del siero per la via rettale.

Quanto alle immunizzazioni per la via gastrica, nella Letteratura so pubblicate osservazioni di Ward B. Whitcomb e di John Zahors (*Archives of pediatrics*, 1899). Il primo, sopra 6 bambini esposti al co tagio della difterite, a 3, più gravemente esposti, amministrò il siero p la bocca; agli altri 3 per injezione ipodermica; e tutti sfuggirono a l malattia. Il secondo praticò per la via orale ben 200 immunizzazioni i bambini esposti al contagio, senza che essi fossero colpiti dalla malatti ad eccezione di uno che aveva vomitato il latte contenente l'antitossina Lo Zahorsky ritiene che l'antitossina *per os* è assorbita dopo 36 ore; ch essa non è distrutta dal succo gastrico, come pensa l'Escherich, avend il Fisch dimostrato, con esperimenti sui cani e sui gatti, che il succ gastrico non ne modifica punto l'azione. Conchiude pertanto che l'ammi nistrazione dell' antitossina per bocca, come misura profilattica, è per fettamente efficace.

Il D[r] Egidio Perini, fin dal 1896, eseguì nei Laboratori della Sanit Publica in Roma degli esperimenti, dai quali conchiuse che è possibil conferire agli animali l'immunità contro la difterite mediante la som ministrazione delle sostanze antitossiche per la via della bocca.

Ma Paltschikowski nel 1899 pubblicó alcune osservazioni sperimenta sulle modificazioni che il siero antidifterico e la tossina difterica subis cono allorquando vengono introdotti negli organi digerenti delle cavi e venne alla conclusione che il potere immunizzante del siero dato p bocca è minimo, e tanto più discutibile dev' essere la sua virtù curativ

Anche Nicolas ed Arloing non sono rusciti ad immunizzare le cav contro le injezioni ipodermiche dei bacilli della difterite o delle lo tossine mediante la introduzione del siero antidifterico nello stomac È vero che alcuni degli animali così trattati vissero più a lungo deg animali testimoni e persino rimasero durevolmente in vita; ma i suddet Autori ammettono che in questi casi la sonda usata per introdurre siero nello stomaco abbia prodotto nella mucosa gastrica delle er sioni, da cui sia avvenuto un rapido assorbimento delle sostanze immu nizzanti.

Del resto, anche Behring nel 1897 aveva scritto che, se si introdu l'antitossina per la via dello stomaco o del retto, l'assorbimento pu constatarsi solamente quando esistono lesioni della mucosa.

Di fronte ad esperimenti e giudizii cosí contraddittorii, sarà cert

mente prudente, nella pratica delle immunizzazioni, lasciare da parte la via gastrica e rettale, ed attenersi esclusivamente alla via antica e ben nota nella sua efficacia, cioè quella ipodermica.

D'altra parte, le speranze concepite da qualcuno che, colla somministrazione del siero antidifterico per la via del tubo digerente, avessero ad eliminarsi gli accidenti post-sieroterapici, non sono state confermate dai fatti.

7° *L'importanza dell' accertamento batteriologico della difterite nei riguardi della sieroprofilassi.*

Un' ultima questione di grande importanza per assicurare i beneficii della sieroprofilassi è quella dell' accertamento batteriologico della difterite, inteso nel suo senso più largo.

Anzitutto l'esame batteriologico è indispensabile per fare la diagnosi esatta della malattia in atto, e darci la sicurezza che si sta di fronte ad un caso di vera difterite. Una tale sicurezza acquistata precocemente, specialmente nei casi sospetti, è preziosa per il medico pratico, perché gli permette d'intervenire prontamente colla sieroterapia e di salvare la vita dell' infermo.

Ma l'accertamento batteriologico precoce della difterite, oltre all' essere la chiave della terapia, è anche quella della profilassi; inquantochè, rivelandoci la vera natura della malattia e fornendoci indicazioni sulla sua eventuale gravità (presenza dello streptococco ecc.), ci mette in grado di proteggere dal contagio difterico, senza perdita di tempo, tutti gli individui che vi sono esposti, assoggettandoli alle injezioni preventive, e di attuare inoltre fin dalla bella prima tutte le altre misure di isolamento e disinfezione, le quali non sono meno importanti della sieroprofilassi, ma ne rappresentano, anzi, l'indispensabile complemento. Che se invece la diagnosi batteriologica è negativa, essa risparmia un inutile allarme, nonchè il disturbo e la spesa che le immunizzazioni, specialmente se fatte su vasta scala, porterebbero certamente con sé.

Non meno importante è l'esame batteriologico sistematico del secreto boccale, faringeo e nasale dei convalescenti e dei guariti di difterite, i quali, com' è noto, possono albergare per lungo tempo in quelle cavità il bacillo di Löffler anche in stato virulento, e sono per ciò in grado di contagiare altre persone. Un tale esame è l'unico mezzo che ci permetta di stabilire il momento in cui questi individui hanno cessato di essere pericolosi e quindi possono essere prosciolti dall' isolamento, evitando, così, precoci e pericolose dimissioni dagli Ospedali.

Ma lo stesso mezzo ci permette pure di salvare questi individui da una recidiva della difterite, assoggettandoli all' immunizzazione ogni 3 o 4

settimane, fino a tanto che dalla loro cavità boccale, faringea e nas non sia definitivamente scomparso il bacillo di Löffler.

L'esame batteriologico è egualmente necessario in tutte le persone c in un modo qualsiasi, direttamente o indirettamente, si sieno espost contagio difterico; essendo noto che le medesime possono avere in bo bacilli virulenti della difterite, pure mostrandosi perfettamente sane. tal guisa noi potremo riuscire ad isolarle in tempo, ed a tenerle isol fino a che dalla loro bocca non sia scomparso il pericoloso bacillo nello stesso tempo potremo procedere alla loro immunizzazione, co injezioni di siero antidifterico. Un siffatto procedimento è indispensab specialmente nei fratelli e sorelle dei bambini ammalati di difterite; ne persone che assistono i difterici; nei bambini ricoverati all' ospedale sale comuni coi difterici, massimamente se dormono in letti vicini; n compagni di scuola dei difterici, semprechè in una scuola si sieno svilu pati dei casi di difterite, e specialmente poi alla riapertura della scuo stessa; finalmente in tutte le persone accolte in qualsiasi stabilimen collettivo (istituti, collegi, caserme, ecc.) colpito della difterite.

La profilassi della difterite negli ospedali infantili e nelle clinic pediatriche richiede inoltre che sieno assoggettati sistematicamente a esame batteriologico del bacillo di Löffler tutti i bambini che entra nell' ospedale, sia pure per malattie comuni, potendo essi in molti c avere nella bocca il suddetto bacillo; giacchè, in tal modo, si po procedere allo isolamento tempestivo ed alla siero-immunizzazione tutti coloro, in cui il reperto sia stato positivo.

L'esame batteriologico infine è di una capitale importanza nei bamb ammalati di morbillo e scarlattina, se si considera la grande freque con cui la difterite insorge nel corso o nella convalescenza di que malattie e ne costituisce una pericolosa complicanza, vuoi sotto for di angina difterica, che sotto forma di croup difterico. La scoperta bacillo di Löffler nella gola di un morbilloso o di uno scarlattinos preziosa sia per la pratica ospitaliera, che per quella privata; giacchè mette in grado di procedere immediatamente allo isolamento de infermo e di scongiurare in lui la comparsa della difterite, assoggett dolo alla siero-profilassi.

* * *

Da quanto siamo venuti esponendo, risultano evidenti i *grandi serv che la diagnosi batteriologica della difterite può rendere alla sieropr lassi*. E per conseguenza ben si comprende il voto espresso dal X Co gresso d'Igiene e Demografia di Parigi dell' anno 1900, essere c indispensabile che i Governi ed i Municipii creino dei Laboratorii

numero sufficiente, in cui si possa fare gratuitamente l'esame dei prodotti raccolti presso i difterici, presso i convalescenti di difterite e via dicendo.

Trattasi, difatti, di un servizio importantissimo di pubblica profilassi, il quale, per potere apportare tutti i beneficii che se ne aspettano, dev' essere sollecito e gratuito. Ed invero sono molte le Città, in cui esso funziona da anni su queste basi, e colla massima regolarità. Citeremo in proposito Berna, Zurigo e Basilea per la Svizzera; Bruxelles, Louvain, Gand e Liége per il Belgio; Berlino, Breslau, Dresden, Königsberg, Cöln, Strassburg, Brünn, Stettin, Bremen ed Hamburg per la Germania; dippiù Parigi, Vienna e Pietroburgo; e negli Stati Uniti d'America poi New-York, Brooklyn, Washington, Chicago, New-Orleans, Toronto, Charlestown e Savannah.

I metodi che si tengono in questi diversi Paesi per la raccolta, da parte dei medici pratici, del materiale da mandarsi per l'esame alla Stazione batteriologica, sono alquanto diversi fra loro pur fondandosi tutti sul principio della massima semplificazione e celerità del servizio.

In New-York sono a disposizione dei medici pratici, in 40 posti diversi della Città, presso le Farmacie, delle scatole contenenti due tubi da saggio, di cui l'uno contiene del siero di Löffler coagulato a becco di flauto, e l'altro un batuffolo di ovatta sterile, fissato ad un bastoncello di acciaio. Con questo apparecchio il medico raccoglie dall' ammalato il materiale da esaminare e lo inocula immediatamente sul siero. Riconsegna la scatola al Farmacista, il quale ne avverte per telefono la stazione batteriologica, e questa manda immediatamente a prenderla, sostituendola con altra scatola pronta per un nuovo prelevamento. Il tubo col siero di Löffler è messo nel termostato a 37°, dove è tenuto per 12-18 ore. Nei casi ordinarii, basta l'aspetto delle colture e l'esame microscopico, per dare un giudizio. Una diagnosi batteriologica sicura, nel periodo della formazione delle membrane, sempreché non abbia preceduto un trattamento antisettico specie col sublimato, si fà già dopo 14 ore. Il risultato dell' esame quindi si comunica al medico, per telefono, per lo più il giorno appresso.

L'istituto batteriologico di Bruxelles unisce ad ogni fiala di siero antidifterico che mette in commercio, una spugnetta sterilizzata, chiusa in carta pergamena. Con quella spugnetta il medico preleva l'essudato e lo manda all' Istituto per l'esame.

In Svizzera sono dati gratuitamente ai medici pratici o delle spugnette avvolte in carta impermeabile, oppure dei batuffoli di ovatta muniti di uno stelo, custoditi entro tubi da saggio.

L'Istituto d'Igiene di Breslavia fà fornire gratuitamente ai medici dai Farmacisti una sonda di acciaio, avviluppata di ovatta ad una estremità,

fissata coll' altra in un turacciolo di sughero, ed assicurata in un tu
da saggio a pareti robuste. Prelevato il campione, il medico restitui
l'apparecchio al Farmacista, il quale telefona all' Istituto, che manda
prenderlo e a ricambiarlo con un nuovo apparecchio. Il risultato de
esame si comunica, nel 90 per cento dei casi, entro 8 ore e mezzo; na
ralmente, nei casi negativi, occorre un tempo più lungo.

L'Hesse, infine, ha proposto di distribuire gratuitamente ai med
pratici un piccolo apparecchio sterilizzato, consistente in una prove
di vetro a pareti robuste, con un bastoncello di vetro fissato media
un turacciolo di ovatta. Il medico, accostatosi all' ammalato, estrae dal
provetta il bastoncello di vetro; tocca con la sua estremitá inferio
arrotondata la parte ammalata, e lo rimette nuovamente a posto. Il tub
si contrassegna, si chiude in una scatola di legno, e si invia alla Stazion
di esame. Quivi, la estremitá inferiore della bacchetta di vetro, su c
il muco prelevato si è disseccato, si striscia ripetutamente su siero c
Löffler a becco di flauto, e questo si porta nel termostato.

Non occorre diffondersi in ulteriori particolari su questo argomento
Basta avere stabilito il principio che l'esame batteriologico sollecito
gratuito è un ausilio importantissimo, non solo della sieroterapia dell
difterite, ma anche della sieroprofilassi; e per conseguenza i Governi e
i Municipii dovrebbero istituire un tale servizio a vantaggio delle popo
lazioni.

III

Le difficoltà di una profilassi efficace della difterite coi soli mezzi ordinarii che consigliano e giustificano il ricorso alle injezioni preventive.

La profilassi della difterite difficilmente può farsi in modo complet
ed efficace coi soli mezzi ordinarii di isolamento dei focolai morbosi
disinfezione di tutto quanto possa essere stato contaminato dagli agen
specifici della malattia.

Due serie di difficoltà s'incontrano a tale riguardo : le une costitui
dai caratteri epidemiologici proprii di questa malattia; le altre rappr
sentate dalle condizioni sociali, in mezzo a cui i singoli episodii difteri
si svolgono. — Solo rendendosi conto di tali difficoltà si potrà appre
zare adeguatamente il valore della sieroprofilassi nel campo dell' Igie
pubblica; epperò sarà opportuno passarle a rassegna.

1° *Difficoltà costituite dai caratteri epidemiologici proprii della malatti*

L'*inizio della difterite* soventi volte è tale da creare imbarazzi alla pr

filassi. Esso difatti può essere subdolo, per modo da sfuggire all' osservazione e da rendere agevole la diffusione dei germi patogeni nei primi stadii della malattia, anche prima che questa sia sospettata dai parenti e che si ricorra all' opera del medico. Di qui, frequenti ritardi od omissioni di denunzie; cosicchè spesso l'ammalato può trasmettere ad altri il contagio, prima che l'Autorità Sanitaria arrivi ad impedirlo. Il ritardo dell'intervento terapeutico e profilattico poi è abituale in quei centri di popolazione rurale che debbono provvedersi di medico da grandi distanze.

Egli è vero che un tale ritardo potrebbe, in molti casi, essere eliminato qualora le madri facessero, come gli Igienisti consigliano, frequenti ispezioni della gola dei loro bambini; ma, nella povera gente di campagna, dove appunto la difterite è frequentissima, sono ben poche le madri che hanno un grado d'istruzione tale da potere utilmente ispezionare la gola dei proprii figli.

La *durata piuttosto breve* (6-7 giorni) *del periodo d'incubazione* della difterite è pure un fattore che facilita la propagazione di questa malattia.

Lo stesso effetto hanno le forme abortive della difterite, cioè quei casi leggeri che decorrono senza disturbi; che sono frequenti ad incontrarsi non solamente nei bambini, ma anche negli adulti, e che spiegano a sufficienza l'origine spesso apparentemente autoctona della difterite.

Da ultimo, *la difterite può iesorgere in molti individui contemporaneamente*, per una sorgente comune d'infezione; e ben si comprende come questa molteplicità di focolai morbosi debba seriamente ostacolare il compito della profilassi, tanto sotto il punto di vista dell' isolamento, quanto sotto quello delle disinfezioni.

* * *

Un altro punto degno di considerazione è la *grande contagiosità della malattia* specialmente nelle forme d'infezione mista con streptococchi, le quali sono anche le più letali.

Il contagio può avvenire per via diretta o indiretta. Il contagio diretto si prende direttamente dall' ammalato (es : col baciarlo) o dai suoi prodotti morbosi (pseudomembrane difteriche, secrezioni della bocca, della gola e del naso, goccioline di saliva espulse dalla bocca col tossire o col piangere).

Il contagio indiretto si può prendere con tutti gli oggetti immaginabili, che sieno contaminati dai germi della difterite per essere stati a contatto degli ammalati o dei loro prodotti morbosi : e quindi con la

biancheria sudicia e specialmente coi fazzoletti degli ammalati, co utensili da tavola, cogli abiti degli infermi, coi loro giocattoli, c ogni sorta di oggetti domestici e scolastici inquinati (libri, quader e specialmente le matite; anche la creta che si usa nelle scuole, p modellare). Possono essere veicoli del contagio anche i medici che vi tano i difterici, gli infermieri o le infermiere che li assistono, pur n prendendo essi stessi la malattia. Nella bocca del medico che esami un difterico, possono capitare delle goccioline di saliva projettate da infermo con la tosse, e così pure sulla sua faccia, sulla sua barba ecc ed egli poi, senza ammalarsi, può a sua volta infettare altre persone. D medici di un ospedale di Boston poi (« cioè del Boston City Hospital »), Dr I. H. Wright ed il Dr H. C. Emerson, trovarono il bacillo della difterit oltrecchè nella polvere del pavimento del padiglione dei difteric anche nella polvere delle scarpe delle infermiere e nei capelli di quest e propriamente al disopra dell' orecchio, dove cioè esse più facilmen sogliono toccarsi colle dita.

I bacilli della difterite, secondochè Flügge ha dimostrato, non cresco sul suolo o nel suolo, sui muri, su' pavimenti, e nell' acqua. N possono essere neppure trasportati coll' aria a grandi distanze; giacc non resistono a quel grado di secchezza che le particelle di pulvisco debbono avere per essere facilmente trasportabili come pulvisco sospeso nell' aria. Secondo Flügge inoltre, nelle sostanze alimenta carne, brodo, latte, la vita dei bacilli della difterite è resa difficile da concorrenza dei saprofiti. Altri Autori tuttavia, come Schottelius Solbrig, ritengono che i bacilli stessi prosperano bene nel latte e c quindi il latte di vacca crudo proveniente dalla campagna, qual nelle rispettive fattorie esistano casi di difterite, possa, al pari burro e del formaggio, essere veicolo dei germi di questa malattia ne città.

È molto discutibile se la diferite aviaria sia identica con quella d uomo; i più inclinano a credere che la difterite dei polli abbia solo nome di comune con quella dell' uomo. Tuttavia il Gallez fils ha fat osservare che i polli vanno soggetti al cosiddetto « catarro contagioso », cui causa, secondo lui, è un bacillo somigliante a quello della difterit di Löffler, ma di minore virulenza. Se questa si esalta e lo si injetta a alte dosi nei conigli, esso uccide questi ultimi coi fenomeni proprii de bacillo di Löffler. In tale malattia dei polli, pertanto, il Gallez crede che si debba spesso ricercare la origine di talune epidemie di vera difterite umana, che scoppiano improvvisamente.

Infine alcuni sostengono che il bacillo pseudo-difterico il quale non di rado s'incontra nella bocca anche di persone sane, non sia altro che il

bacillo di Löffler attenuato; il quale, in determinate circostanze, può esaltare la sua virulenza e determinare lo sviluppo della difterite.

Da quanto siam venuti dicendo, emerge che *il bacillo della difterite si può diffondere in parecchie guise al difuori dell' organismo ammalato, cosicché le vie di contagio di questa malattia sono innumerevoli*; e ciò non può che aumentare le difficoltà della profilassi.

* * *

A ciò si aggiunga che *il bacillo della difterite è anche uno dei germi patogeni più resistenti agli agenti esterni.*

'E dimostrato che le condizioni più favorevoli per la sua conservazione in vita nel mondo esterno sono l'umidità, la luce debole e la bassa temperatura, mentre il disseccamento, la luce diretta del sole e la temperatura elevata agiscono in senso contrario. Egli è per questo che i bacilli della difterite si possono mantenere in vita anche fino a 7 e 9 mesi (Flügge) nei fagotti di biancheria sudicia ed umida, tenuti in camere sotterranee scarsamente illuminate ed a bassa temperatura, oppure chiusi entro stipi, casse od armadii; mentre, esponendo tale biancheria all' azione del sole ovvero tenendola in un ambiente caldo e secco, i microrganismi stessi non tardano ad andare incontro alla morte. — Per la stessa ragione, le abitazioni sotterranee, i piani inferiori delle case umide, gli ambienti umidi in genere, offrono condizioni favorevoli di conservazione al bacillo della difterite; laddove le case asciutte, calde ed illuminate ed i piani superiori offrono condizioni sfavorevoli. — Sugli oggetti contaminati dagli ammalati, i bacilli di Löffler, in condizioni propizie, possono mantenersi in vita per parecchi mesi : Abel in un caso li riscontrò dopo 373 giorni. — Nelle pseudomembrane essi possono conservarsi vitali per circa due mesi (Pernice e Scagliosi), specialmente in un ambiente oscuro.

Grandissima poi è la loro resistenza al freddo invernale. Invero, dalle esperienze di Kasansky risulta che essi possono sopportare temperature di — 31° C. per 4 mesi, senza perire. — Non ci deve quindi sorprendere se il maggior numero delle affezioni difteriche si hanno nell' inverno e nell' autunno, dal momento che il contagio difterico si conserva meglio a temperatura fredda, con un' alta umidità e fuori il contatto della luce. Nell' inverno, inoltre, come osserva il Flügge, la più stretta convivenza nella casa e la minore cura della nettezza personale aumentano le occasioni d'infezione, mentre poi le frequenti affezioni catarrali della gola favoriscono l'attecchimento del contagio.

Nei cadaveri (secondo gli studii del Klein) i bacilli della difterite,

come quelli del tifo, restano in vita fino a 14 giorni; muoiono però in 20-21 giorni.

Se si considera dunque che i germi della difterite, da una parte, vengono sparsi e disseminati in più modi intorno agli ammalati, anche dove neppure le più accurate disinfezioni possono raggiungerli, e dall' altra presentano una straordinaria resistenza agli agenti esterni, così potersi conservare vivi e virulenti nel mondo estermo per lunghissimo tempo, si comprenderà come le armi ordinarie della profilassi bene spesso si spuntino contro questo nemico potente, insidioso ed occulto; si comprenderà perchè, nonostante i più accurati provvedimenti di isolamento e disinfezione, talune epidemie di difterite, oggi domate, domani risorgono, magari più violente di prima. E si dovrà salutare con gioia la sieroprofilassi, la quale ci fornisce il mezzo di vincere tutte queste difficoltà e di avere prontamente ragione di questo terribile nemico, rendendo refrattarii al suo contagio tutti gli individui che vi sono momentaneamente esposti, e dandoci così il tempo di attuare le misure preventive generali.

* * *

Alla stessa conclusione si perverrà se si considera *la frequenza con cui il bacillo di Löffler persiste per lungo tempo, ed anche in stato virulento, nella bocca, nella gola e nel naso dei convalescenti e dei guariti di difterite.*

Sono senza dubbio interessanti i dati seguenti intorno alla frequenza e alla durata di una tale persistenza.

Il Dr W. H. Welch di Baltimore riferì all' 8° Congresso internazionale d'Igiene e Demografia di Budapest, nel 1894, i risultati degli studii fatti dal Park in proposito, per lo spazio di un anno, sopra 752 infermi di difterite. Da questi infermi veniva praticata una prima coltura a scopo diagnostico; una seconda coltura 3 giorni dopo la completa scomparsa delle membrane; e quindi si facevano colture ogni 4 o 5 giorni; fino a che non riuscivano negative. — Orbene in 325 individui non furono trovati più i bacilli della difterite 3 giorni dopo della completa scomparsa delle membrane. Ma in 427 individui i bacilli furono riscontrati più a lungo e cioè : in 201, per 5-7 giorni; in 84, fino a 12 giorni, in 69, fino a 15 giorni; in 57, fino a 3 settimane; in 11, fino a 4 settimane; in 5 fino a 5 settimane; in 1, fino a 7 settimane. Quanto a virulenza, in alcuni individui essi si mantennero pienamente virulenti fino a che non scomparvero; in altri, avevano perduto la loro virulenza alcuni giorni prima che scomparissero; ed in 1 caso essi erano ancora completamente virulenti 7 settimane dopo la scomparsa delle pseudomembrane

Ad ogni modo, osserva il Welch, il numero dei bacilli era molto piccolo rispetto a quello che era nell' acme della malattia; e forse ciò spiega perchè tali casi non sempre sono un mezzo di ulteriore diffusione del contagio.

Holger Prip (1901) studiò il modo di comportarsi del bacillo di Löffler in 654 ammalati di difterite batteriologicamente accertata, ricoverati nell' Ospedale Blegdam di Kopenhagen, per il tempo in cui essi rimasero ivi degenti, e così pure in 100 convalescenti di difterite, che erano già usciti dall' ospedale.

Orbene, nel primo gruppo di individui, (654), egli, in 345, riscontrò i bacilli solo fino a che nella gola esistevano ancora le pseudomembrane, e poi non più; negli altri 309, riscontrò i bacilli anche nella convalescenza, e propriamente : in 211, fino al 20° giorno; in 92, fino al 60° giorno; in 4, fino al 90° giorno; ed in 2, fino al 120° giorno dopo della caduta delle membrane.

Dei 100 convalescenti usciti dall' ospedale poi, egli, in 60, trovò ancora i bacilli della difterite, e poté dimostrarli in ognuno per un tempo variabile dagli 11 ai 22 mesi. Per 8 di questi 60 individui egli saggiò la virulenza dei bacilli sulle cavie, e trovò bacilli pienamente virulenti da 13 a 335 giorni dopo della espulsione delle membrane.

Degno di nota in entrambi i gruppi è il fatto osservato dal Prip, in alcuni individui, della scomparsa e poi ricomparsa dei bacilli nella bocca; donde si ricava l'ammaestramento che un solo esame batteriologico negativo non basta per dichiarare definitivamente scomparso il bacillo di Löffler dalla bocca di un individuo guarito dalla difterite, e per prosciogliere quest' ultimo dall' isolamento.

Il Glücksmann di Zurigo (1899), sopra 217 casi di vera difterite, trovò i bacilli per l'ultima volta : in 1 caso, entro 3 giorni dalla scomparsa delle membrane; in 17 casi, dopo 4-7 giorni; in 22 casi, dopo 8-14 giorni; in 11 casi, dopo 15-21 giorni; in 8 casi, dopo 22-28 giorni; in 4 casi, dopo 29-35 giorni; ed in 1 caso, dopo 40 giorni.

Il Dr J. H. Wright (*Boston medical and surgical Journal*, October 1894), in 23 casi, trovò i bacilli della difterite nella gola dall' 8° al 51° giorno dopo la caduta delle membrane; in 7 di questi casi essi erano ancora pienamente virulenti, nonostante che fossero trascorsi da 26 a 51 giorni.

Il Russell (*Hygienische Rundschau*, 1900), in 2 casi di difterite (madre e figlio), trovò i bacilli nella gola ancora 3 mesi e mezzo e 4 mesi e mezzo dopo la guarigione. Le culture ricavate dalla gola del figlio si mostrarono virulente per le cavie, (malgrado il trattamento antisettico locale adoperato), per tutto il tempo che l'infermo rimase in osservazione. In un terzo caso poi i bacilli persisterono nella gola per 50 giorni, e si mostrarono pienamente virulenti fino all' ultimo.

Infine il Mac Gregor (*The Lancet*, 1898), in un caso di difterite, trov bacilli nella bocca ancora per 5 mesi dopo la guarigione.

Le fosse nasali, le cripte delle tonsille, i denti cariati sono i luoghi d i bacilli della difterite si sogliono più facilmente annidare e conserv più a lungo. Così il Wolff Lewin li trovò nel secreto nasale di un bam bino che aveva sofferto una difterite grave, ben 56 giorni dopo che es era uscito dall' ospedale, e cioè al 121° giorno dall' inizio della malatti Abel li trovò pure nel secreto nasale 65 giorni dopo la cessazione del affezione delle fauci. Anche il Tézénas du Montcel, su 48 convalescenti difterite, vide che in 10 di essi aventi scolo nasale i bacilli non scompar vero da quest' ultimo se non dopo parecchie settimane, e cioè quando catarro del naso cessò.

Il Naether, poi, in 1 caso, trovò i bacilli nelle cripte delle tonsill ancora 3 mesi dopo che erano scomparsi dal muco boccale.

Egli è importante notare che *i bacilli della difterite possono persister lungamente anche nella bocca di coloro che furono curati con la sierot rapia, e quivi conservare la loro virulenza* : cosicchè, su questo punto, sieroterapia non dà il minimo affidamento. Così il Silberschmidt (1895 in 45 infermi curati col siero Behring, notò che i bacilli di Löffler, regola, diminuivano notevolmente dopo l'injezione del siero; ma i alcuni casi rimanevano nella bocca ancora per molti giorni, fino a giorni, ed in un caso erano pienamente virulenti anche al 31° giorn Il Kresling (1895), in un caso di difterite curato con la sieroterapia, vi scomparire abbastanza presto tanto i sintomi, quanto le pseudomem brane; ma al 12° giorno della sieroterapia il bacillo di Löffler esiste ancora nel secreto boccale in grande quantità ed in forma virulenta, non scomparve che 19 giorni dopo del primo esame. In un altro cas puranche di difterite genuina e dopo la sieroterapia, i bacilli di Löffl non scomparvero dalla bocca se non al 31° giorno. Al 22° giorno do l'injezione essi erano ancora molto abbondanti e virulenti, mentre tutt sintomi della malattia erano digià completamente scomparsi. Fin mente il White, (1901), in un bambino di due anni che aveva sofferto d terite clinicamente e batteriologicamente accertata, e che era stato feli mente curato col siero, osservò che i bacilli della difterite si conser rono, per più di 3 mesi, discretamente virulenti nella bocca e nelle fau

Colla sieroterapia dunque il processo locale ed i fenomeni gener della difterite scompaiono prima dei germi della malattia; epperò, ma grado la sieroterapia, individui che clinicamente si considerano guari e che hanno tutte le apparenze della sanità, possono avere nella lo bocca bacilli ancora vivi e virulenti, e possono perciò essere pericolo per gli altri.

Egli è vero che la sieroterapia accorcia notevolmente la durata del processo locale della difterite, cosicchè la guarigione dei difterici la quale impiegava in media 18 giorni prima della sieroterapia, (secondo i calcoli del Sevestre), ne impiega soltanto 8 colla cura del siero.

Ed è vero pure che, siccome nella metà fino ai due terzi dei casi il bacillo della difterite scomparisce con le pseudomembrane o per lo meno ha perduto la sua viralenza, così la sieroterapia, generalmente parlando, coll' accelerare il periodo del distacco e della espulsione delle membrane, accelera indirettamente anche la eliminazione dei bacilli.

Ma resta sempre fermo il fatto che in un buon numero di casi, anche con questo metodo di cura, bacilli assai virulenti possono rimanere per parecchi giorni o per settimane nella gola e nel naso di individui apparentemente sani.

E per conseguenza i convalescenti di difterite, sieno guariti o no con la cura del siero, anche quando godano il più completo benessere e non presentino alcun disturbo locale o generale, debbono considerarsi come tante possibili sorgenti d'infezione; e quindi dovrebbero essere mantenuti in istato d'isolamento fino a quando esami batteriologici ripetuti non avessero accertata la scomparsa del bacillo specifico dalle loro cavità boccale, nasale e faringea. Una tale misura profilattica é, per esempio, obbligatoria in New York. Se l'esame batteriologico non può farsi, l'isolamento dovrebbe durare almeno 3 settimane dopo la espulsione delle membrane.

Ad ogni modo, sono quanto mai dannose le dimissioni precoci di questi individui dagli ospedali. Epperò é desiderabile che negli ospedali vi sieno reparti speciali pei convalescenti di difterite, dove essi possano rimanere fino a quando la ricerca del bacillo di Löffler nella loro bocca ecc. non sia riuscita negativa. Una tale prescrizione vige appunto nei Lazzaretti militari della Germania.

La eliminazione dei bacilli difterici dalla bocca, dalla gola e dal naso dei convalescenti può accelerarsi con un opportuno trattamento antisettico. Così, per esempio, facendo irrigazioni della gola e del naso con soluzione di sublimato all' 1 per 4,000, il Park trovò che nella metà o nei due terzi dei casi di difterite i bacilli non si potevano più constatare già 3-4 giorni dopo la scomparsa delle membrane.

Finalmente egli è di una grande importanza il non disinfettare le abitazioni dei difterici, se non quando i bacilli sieno completamente scomparsi dalla loro bocca, come è precisamente prescritto in New York. Facendo diversamente, anche le più accurate disinfezioni possono essere frustrate dai germi della difterite che insidiosamente si nascondono e spesso per lungo tempo nella bocca dei convalescenti; giacchè

questi ultimi, non sospettati da alcuno, pur troppo seguitano a diffo dere intorno a sè il contagio, massime se vennero già prosciolti dall' is lamento.

Egli è così che si spiega talvolta la persistenza endemica della differi in talune località.

* * *

Un altro serio ostacolo alla profilassi della difterite è costitui dalla *frequente esistenza di bacilli difterici, anche virulenti, nella bocca persone apparentemente sane ovvero ammalate di malattia diversa dal difterite,* senza che per questo esse stesse abbiano ad ammalarsi necess riamente di difterite.

Il caso più frequente è il trovarli nella bocca di persone che si so in qualche modo esposte al contagio difterico in modo diretto indiretto; e naturalmente tali persone non solo sono esse stesse espos a contrarre la malattia, ma possono anche trasmetterla ad altri individ Noi già vedemmo quali gruppi di persone sono più facilmente esposti tale pericolo. Qui non sarà fuor di luogo il riportare alcuni dati intor alla frequenza di un tale reperto ed alla durata del medesimo ne individui in cui accade di riscontrarlo.

Le osservazioni al riguardo sono state fatte nelle famiglie, nelle scuol nei collegi e nelle caserme colpite dalla difterite.

Famiglie. — Il Park (1893-1894) esaminò in New York la gola di tut gli individui appartenenti a 14 famiglie povere, in cui si trovava 48 bambini. Nel 50 °/₀ di tali bambini egli trovò i bacilli specifici ed 40 °/₀ dei medesimi si ammalarono più tardi di difterite. In altre fan glie di migliore condizione sociale, in cui gli ammalati avevano potu essere bene isolati, i bacilli della difterite si trovarono nel 10 °/₀ d bambini sani.

Nella Relazione annuale dell' Ufficio d'Igiene dello Stato di Rho Island (Stati Uniti d'America) per l'anno 1898, si legge che in quell' ann essendosi verificata una epidemia di difterite nella Città di Providen fu fatto l'esame batteriologico della gola non solo degli individui amm latà, ma anche di quelli sospetti. Orbene, sopra 298 persone sa appartenenti alle famiglie degli ammalati, il bacillo della difterite trovato in 82. Le persone sane che avevano il bacillo, furono isolate pari degli ammalati, e non furono prosciolte dall' isolamento se n quando una seconda coltura riuscì negativa. Di queste 82 person 27 diedero più di una coltura positiva ; lo spazio di tempo fra la prima la seconda coltura positiva ammontò in media a 9 giorni; in 4 casi

presenza dei bacilli durò da 20 a 25 giorni. Nelle altre 55 persone si ebbe una sola coltura positiva, e la durata media del tempo fra questa coltura positiva e quella negativa fu di 9 giorni.

Il Cobbett (1901), in una epidemia di difterite verificatasi a Cambridge e Chesterton, esaminò batteriologicamente 692 persone più o meno sospette, che erano state o no in contatto cogli ammalati; e trovò 25 volte il bacillo di Löffler virulento, 4 volte lo stesso bacillo non virulento, e 69 volte il bacillo pseudodifterico di Löffler-Hofmann.

Il Kober di Breslavia (1900), su 128 persone che si erano trattenute in vicinanza di ammalati di difterite, trovò in 15 i veri bacilli della difterite. Cinque di tali persone avevano una leggera angina; ma le altre diedero un reperto normale delle fauci. Un bambino con reperto batteriologico positivo si ammalò di difterite 6 giorni dopo dell' esame. Negli altri casi i bacilli della difterite in media non si riscontrarono più dopo 13 giorni; ma in una persona non scomparvero che dopo 28 giorni.

Il Kober osserva che, mentre comunemente si dice che i bacilli difterici si trovano nel 18 °/o degli individui che vivono intorno agli ammalati, egli li ha trovato soltanto nell' 8 °/o dei casi. Ma non v' ha dubbio che la frequenza di un tale reperto deve variare asseconda del grado in cui gli individui esaminati si esposero al contagio.

Scuole e Collegi. — Il Fibiger, in seguito a 9 casi di difterite verificatisi nel Decembre 1894 e nel Gennaio 1895 nel Ginnasio di Herlufsholm (Isola di Zeeland), (una Comunità di 134 individui), praticò a tutti l'esame batteriologico del secreto boccale e faringeo, ed in 22 persone trovò i bacilli della difterite. In una di esse i bacilli non scomparvero che dopo 9 mesi, mantenendosi completamente virulenti. Isolate queste 22 persone fino a che i bacilli non scomparvero dalla bocca, non si ebbero più casi di difterite in quel ginnasio.

Il Gabritschewsky (1902) riferisce che nel 1887 in un Collegio di Mosca contenente 66 fanciulli, essendosi verificati 10 casi di difterite, si esaminarono batteriologicamente tutti gli alunni. 21 di essi avevano nella bocca il bacillo difterico; furono perciò isolati, e 2 fra loro ebbero dipoi la difterite; ma negli altri 45 alunni non si verificò alcun caso di tale malattia. Nel 1899 in un Collegio di ragazze, essendosi verificati in un mese 18 casi di difterite, si esaminarono le 230 pensioniste ed inoltre 115 persone componenti il personale e le loro famiglie. Si trovarono i bacilli in 15 pensioniste che vennero isolate, e 7 di esse in effetti contrassero dipoi la difterite. Si trovarono pure i bacilli in diversi membri del personale. Per mancanza di locali d'isolamento, il collegio fu

chiuso e disinfettato. Dopo 2 mesi fu riaperto e le alunne si lasciaro rientrare a gruppi di 30-40, previo un nuovo esame batteriologi Ebbene 10 di esse avevano ancora in bocca dei bacilli virulenti. Furo isolate e non si ebbero più casi di difterite in quel Collegio.

Il Netter (1901) sottopose ad esame batteriologico 190 bambini appa tenenti ad una numerosa scuola di Parigi, dove si erano manifest parecchi casi di difterite, ma che non avevano sofferto essi stessi malattia. E trovò in 44 di essi (23.16 p. c.) il bacillo di Löffler; in (ossia nel 32.63 p. c.) il bacillo corto, che taluni Autori considera identico al bacillo di Löffler. A tutti questi bambini fu interdetto l'acce a scuola, fino alla scomparsa del bacillo. Ebbene, dopo questo esame, quella scuola non si ebbero che 2 soli casi di difterite nei quali l'af zione, con tutta probabilità, era stata contratta fuori della scuola.

Wesbrook, Wison, Mc. Daniel e Adair (1898), in una popolosa scu d'Inghilterra in cui la difterite era endemica fin dal 1887, sottoposero esame batteriologico sistematico ben 478 bambini. In 306 di essi reperto fu sempre negativo; negli altri 172 fu positivo; 5 dei pri e 68 dei secondi ebbero fenomeni di difterite; gli altri rimasero s nonostante che il reperto dei bacilli in alcuni di essi si conservasse in terato per mesi.

J. Allan (1899) ha riferito il caso interessante di un collegio di 60 ba bini, nel quale, essendosi verificati parecchi casi di difterite dal Febbr all' Aprile 1899, vennero il 29 Aprile assoggettati ad injezioni profi tiche tutti i bambini, 27 dei quali avevano in bocca il bacillo difteri e molti anzi in coltura pura. Orbene, dopo le injezioni, nessun bambi più si ammalò; ma, ciononostante, ricerche batteriologiche regol dimostrarono ancora per lungo tempo in quasi tutti i bambini la p senza del bacillo difterico. Soltanto in 9 su 60 il reperto fu negativo solamente il 15 Giugno erano scomparsi i bacilli in tutti. I bacilli ste diminuirono in seguito alle pennellazioni con glicerina carbolica 5 p. c.

Caserme. — Il Golowkoff (1899) ha riferito che, in seguito ad u epidemia di difterite dominante nel 2° Corpo dei cadetti di Pietrobur con indagini sistematiche sul secreto delle fauci dei cadetti sani si tr che 4 di essi su 70 albergavano nella loro gola bacilli veri della difter ed 8 albergavano bacilli pseudodifterici. E di 45 persone del person di servizio, in 2 si trovarono bacilli difterici veri, in 6 bacilli pseu difterici. In tutti questi individui sani i bacilli scomparvero al 12°, 27° giorno, mentre nei convalescenti di difterite dello stesso Corpo erano scomparsi al più presto al 6°-8° giorno, ed al più tardi 30°-35° giorno.

Aaser, in seguito a 5 casi di difterite verificatisi dal 15 Giugno al 21 Settembre 1894 in una Caserma di cavalleria di Cristiania, (malgrado le più accurate misure di disinfezione, isolamento, cambiamento di abiti e di locali), fece l'esame batteriologico della gola di 89 militari; ed in 17 di essi (19 °/₀) trovò i bacilli della difterite, virulenti per le cavie. Questi individui vennero isolati. Uno di essi, posteriormente, ebbe una difterite grave; altri due ebbero affezioni anginose leggere, i rimanenti non si ammalarono, ma presentarono la mucosa della gola fortemente arrossita, fino a quando l'esame batteriologico non riscontrò più bacilli differici nel muco delle tonsille.

* * *

Ma *i bacilli della difterite possono riscontrarsi anche*, sebbene più raramente, *in individui sani che non ebbero contatto con ammalati di difterite.*

Così Park e Beebe esaminarono la gola di 300 individui sani, che apparentemente non si erano esposti al pericolo dell' infezione; ed in 24 di essi trovarono bacilli della difterite caratteristici, ma non virulenti; in 8, bacilli della difterite pienamente virulenti; ed in 27, bacilli pseudo-differici non virulenti. Delle 8 persone aventi in bocca il vero bacillo della difterite, virulento, 5 provenivano da un asilo in cui di quando in quando vi erano state affezioni differiche: una proveniva da una casa in cui 3 settimane prima vi era stato probabilmente un caso di croup. Due di quegli 8 bambini ammalarono più tardi di difterite; gli altri rimasero sani.

Il Kober sopracitato, su 600 bambini perfettamente sani, che apparentemente non erano venuti in qualsiasi contatto con ammalati di difterite, trovò, in 15, dei bacilli certamente differici per le loro proprietà morfologiche e culturali, comunque solo in 5 casi essi fossero patogeni per le cavie. Data però la nota incostanza della virulenza dei bacilli della difterite, questa circostanza, osserva il Kober, non parla affatto contro la natura differica dei bacilli trovati. Lo stesso Autore nota che, mentre si è scritto che i bacilli della difterite si trovano nel 7 °/₀ delle persone non mai venute in contatto con ammalati di difterite, egli li ha trovato soltanto nel $2 \frac{1}{2}$ per cento di tali casi. Anzi egli potè dimostrare che in queste persone perfettamente sane, nel maggior numero dei casi, erano esistiti dei rapporti con ammalati di difterite, o con altre persone che si erano trattenute nelle vicinanze di tali ammalati: il che spiegherebbe in loro il modo di invasione del bacillo. Cosicchè, secondo lui, la percentuale del reperto dei bacilli differici nella cavità orale di persone che

non ebbero rapporti dimostrabili con ammalati di difterite, si ridurre al 0.83 %.

* * *

Abbastanza frequente è il reperto dei bacilli difterici anche nella g di persone ammalate di malatie diverse dalla difterite, sieno malat comuni, sieno malattie infettive, di cui la difterite rappresenta una co plicanza frequente; intendiamo parlare del morbillo e della scarlatti

Le osservazioni in proposito sono state fatte principalmente ne ospedali infantili e nelle cliniche pediatriche, sia all' ingresso bambini, sia in seguito alla comparsa di casi di difterite nello stabi mento.

Il Morrill F. Gordon, riferì nel *Boston medical and surgical Jour* del 21 Maggio 1896, le osservazioni da lui fatte sui bambini che ent rono nell' ospedale infantile di quella Città nello spazio di 4 mesi cioè dal 15 Dicembre 1895 al 10 Aprile 1896 : bambini che furono t preventivamente inoculati col siero antidifterico immediatemente al l ngresso nell' Ospedale. — Orbene, di 290 bambini accolti nell' osped in tale periodo di tempo, i bacilli furono trovati nel 7.5 %. In ragazzo essi persisterono ancora per 3 mesi, malgrado un accurato t amento. Questo caso fu interessante anche perchè, dopo 3 esami ba riologici negativi, al quarto esame si riscontrarono i bacilli.

I Dottori R. T. Hewlett e H. Montague Murray, sopra 385 fanciull disotto dei 14 anni ammessi all' Ospedale Vittoria durante l'anno 1 per operazioni o per malattie diverse dalla difterite, trovarono in (= 15 %) il bacillo difterico, ed in 92 (= 24 %) il bacillo pseudo- terico.

Erich Müller esaminò sistematicamente tutti i bambini che, diverse malattie, entrarono nella Clinica pediatrica di Heubner n Ospedale Charitè di Berlino per alcuni mesi dell' anno 1896, allo sc di vedere se essi avessero i bacilli della difterite nella cavità bocca faringea. Orbene, di 92 bambini così esaminati, in 6 i bacilli fur riscontrati fin dal primo giorno del loro ingresso nell' ospedale senza esistessero alterazioni visibili della mucosa boccale e faringèa; e di uno proveniva da una famiglia in cui, per un certo tempo prima, a dominato la difterite; 3 provenivano da case dove non vi era stata difterite; e 2 provenivano dal Reparto Morbillosi dello stesso Osped Altri 14 di quei 92 bambini mostrarono il bacillo difterico dopo erano entrati nella clinica, adunque si infettarono durante il loro s giorno nell' ospedale. In un bambino si riscontrarono nella cavità b cale bacilli perfettamente virulenti per lo spazio di 2 mesi e me

senza che il medesimo presentasse fenomeni morbosi di sorta. I reperti ottenuti dal Müller nei bambini che entravano alla « Charité », e le osservazioni da lui fatte sulla propagazione del contagio difterico nelle sale di quella clinica pediatrica, da una parte resero ragione della persistenza endemica della difterite nella clinica stessa, e dall' altra persuasero il suo illustre Direttore, Prof. Heubner, a sottoporre ad injezioni profilattiche sistematiche tutti i bambini che entravano in clinica, ed a ripetere tale trattamento preventivo ogni 3 settimane, nello intento di sradicare questa epidemia di famiglia. Ed infatti, dacché fu introdotto tale sistema, la difterite scomparve da quella clinica. Una volta, a titolo di esperimento, le injezioni immunizzanti furono sospese a cominciare dall' Ottobre 1897; e subito dopo, in Novembre, si ebbero 4 casi di difterite. Allora si ripresero le immunizzazioni, e la difterite nuovamente cessò.

Johannessen (1896), in seguito ad alcuni casi di difterite occorsi nella Clinica pediatrica di Christiania, sottopose ad immunizzazione col siero antidifterico 44 individui, e cioè 7 infermiere, sane; una bambina ammalata di corea; 8 bambini ammalati di tubercolosi; 7 sospetti di essere tubercolosi; e 21 affetti da malattie cutanee o nervose o da rachitide. Orbene, delle persone inoculate, (44), in 5 l'esame batteriologico del muco faringeo e nasale rivelò la presenza di microrganismi somiglianti a quelli della difterite; ma soltanto in uno di questi ammalati, che per due giorni ebbe una piccola patina sulle tonsille, tali batterii si mostrarono patogeni per la cavia.

Resta ad ogni modo stabilita da queste ed altre osservazioni la frequenza del reperto dal bacillo di Löffler nei bambini ricoverati all' ospedale per malattie comuni, e la facilità con cui il contagio difterico può propagarsi nelle sale degli ospedali infantili.

*
* *

Circa *la frequenza dell' associazone della difterite col morbillo*, il Blakeley ha riferito nel 1901 che in un ospedale di Boston, per lo spazio di due anni e mezzo, furono osservati ben 157 di tali casi, con la mortalità del 34 %. La mortalità per difterite morbillosa è molto più alta che per difterite semplice. Osservazioni analoghe sono state fatte nella Clinica di Heubner a Berlino.

Frequente è pure il reperto del bacillo di Löffler nella gola degli scarlatinosi e dei convalescenti di questa malattia.

Così, nell' inchiesta sulla sieroterapia della difterite praticatasi negli ospedali della Germania per il periodo dall' Aprile 1895 al Marzo 1896, emerse che nelle difteriti associate a scarlattina il bacillo di Löffler si era trovato nel 62.2 % dei casi.

Von Ranke, nel 1897, pubblicò alcune importanti osservazioni s difterite scarlatinosa fatte nella Clinica pediatrica di Monaco di Bavi Egli osservò 4 gruppi di casi : I) casi che entrano all' ospedale, di tamente dalla Città, con scarlattina e difterite, e sono i più freque II) casi che entrano con scarlattina, senza pseudo-membrane fauci, ma in cui, nel decorso della malattia, si sviluppa la difteri III) casi che vengono ricoverati nel Reparto difterici col quadro d difterite primaria, ma in cui, più tardi, si sviluppa la scarlatti IV) casi di infezione ospitaliera di scarlattina e difterite. Orb von Ranke ha visto che in Monaco circa il 65 °/₀ di tutti i casi recent scarlattina provenienti dalla Città hanno pseudomembrane differi nella gola; e che in più della metà di questi casi (53.7 °/₀) si può dim trare il bacillo della difterite, mentre nel 38.8 °/₀ si trovano solt streptococchi. La grande frequenza della difterite da streptococchi n scarlattina, in paragone di quello che si osserva nella difterite prima è caratteristica.

J. Schabad, nel 1899, riferì negli *Archives russes de pathologie* i ri tati delle sue osservazioni sopra 214 scarlatinosi accolti nell' Ospe S. Pietro e Paolo di Pietroburgo, dei quali 98 con angina catar 33 con angina lacunare ed 83 con angina membranosa. Su questi inf che furono sottoposti ad esame batteriologico delle fauci il giorno st della loro entrata all' ospedale, in 13 soli egli trovò il bacillo difteri e propriamente nessuna volta nella forma catarrale, 2 volte nella fo lacunare ed 11 nella pseudo-membranosa; adunque nel 6 °/₀ di tu casi di scarlattina, e nell' 11,2 °/₀ dei casi (33 + 83) di vera sca tina difterica; il reperto più costante invece fu lo streptococco.

Evidentemente questi risultati differenti ottenuti dai diversi Osse tori tengono principalmente a differenze originarie nella infezione mi la quale può essere prevalentemente difterica o prevalentemente sca tinosa. Ciò non cambia, per altro, il fatto importante per la profil della frequente associazione delle due infezioni, la quale aggrava n volmente la mortalità per scarlattina.

2° *Difficoltà costituite dalle condizioni sociali in mezzo a cui gli epis difterici si svolgono, e conseguenti applicazioni della siero-immuni zione alla profilassi di famiglia, scolastica ed ospitaliera.*

Applichiamo adesso queste conoscenze epidemiologiche alla profil pratica della difterite; vediamo cioè fino a qual punto le condizion fatto dei diversi gruppi sociali in cui può manifestarsi tale malattia consentono di soddisfare alle indicazioni profilattiche che da qu conoscenze scaturiscono.

Tre sono le principali vie sociali di contagio della difterite : il contagio di famiglia, il contagio della scuola, ed il contagio ospitaliero.

Il contagio di famiglia è il più frequente ed il più pericoloso, per un complesso di circostanze di cui basta rammentare le principali.

Primeggiano fra tutte il frequente affollamento della popolazione in abitazioni anguste; la sua povertà e la sua poca nettezza; il gran numero di bambini esistente specialmente nelle famiglie povere e quindi la molteplicità dei contatti che in tali condizioni debbono inevitabilmente avvenire tra sani ed ammalati. Nelle campagne e nella stagione invernale questi contatti si moltiplicano ancora, per l'abitudine che ha in molti luoghi la popolazione rurale di passare gran parte della giornata nelle stalle, per riscaldarsi; e proprio la popolazione rurale, che è la più colpita dalla difterite, è anche la più indolente nei riguardi della terapia e dell' igiene. Essa, difatti, evita frequentemente di chiamare il medico, o lo chiama con grande ritardo, o a bello studio trascura la denunzia dei casi di difterite, come di altre malattie infettive, per esimersi da noje.

Se in molti casi il ritardo nell' intervento del Medico e dell' Autorità Sanitaria è dovuto all' indifferentismo, alla ignoranza ed ai pregiudizii della popolazione, in molti altri è dovuto alla impossibilità materiale di procurarsi in tempo il soccorso sanitario, perchè il medico non risiede sul luogo, ovvero risiede a grande distanza, per cui riesce assai disagevole il chiamarlo, specialmente nei paesi di montagna e nella stagione invernale, che è anche quella in cui le affezioni difteriche sono più frequenti. In siffatti casi il medico, se arriva a vedere una volta l'ammalato, non è però sicuro di potere tornare a rivederlo con la debita frequenza; e quindi, bene spesso, manca in queste famiglie la necessaria sorveglianza sugli ammalati e sui sani per il tempo che dura il pericolo del contagio.

Come si fà in queste condizioni ad applicare le due misure fondamentali della profilassi pubblica, cioè l'isolamento degli ammalati e le disinfezioni?

In tante famiglie povere l'isolamento è addirittura impossibile, non disponendosi che di un' unica camera per tutti gli usi della vita. Quivi, se la difterite colpisce un membro della famiglia, deve quasi necessariamente colpire l'uno dopo l'altro tutti i componenti di essa.

In altre famiglie, se vi è un locale opportuno per l'isolamento, questo però non si esegue in modo rigoroso e completo, e quindi riesce inefficace. Oppure si esegue tardivamente, quando cioè l'ammalato, per l'inizio subdolo della malattia o per altra ragione, ha potuto già contagiare altre persone.

I Comuni a lor volta non sempre posseggono locali d'isolamento per malattie infettive; sovente non li hanno neppure gli ospedali; ed allora difterici debbono necessariamente essere curati a domicilio, accrescendosi così le probabilità del contagio di famiglia, il quale non si limita solo periodo della malattia in atto, ma si estende anche a quello del convalescenza, e non avviene soltanto per contatto diretto, ma può avvenire anche per via indiretta ed in mille guise.

Da altra parte, dato pure che possa farsi l'isolamento, questo, a rigor parlando, dovrebbe applicarsi non soltanto agli ammalati ed ai convalescenti di difterite, ma anche agli individui sani in cui l'esame batteriologico scoprisse nella bocca l'esistenza del bacillo difterico, e dovrebbe prolungarsi fino a quando il bacillo medesimo, negli uni e negli altri non fosse scomparso.

Ora non vi è chi non veda la quasi impossibilità di attuare in pratic un simile postulato dell' Igiene teorica in determinate contingenze epidemiche, e cioè di fronte a focolai molteplici di difterite, che hann invasa una intera popolazione e che si succedono con frequenza allar mante ogni giorno più.

In tali circostanze, non si può improvvisare da un giorno all' altro u servizio batteriologico gratuito, per l'accertamento del bacillo specific negli ammalati, nei convalescenti e nei sani, se un tale servizio non esist già e non procede in modo regolare e soddisfacente. Non si può sempr assicurare un servizio di assistenza medica sufficiente. Possono mancar del tutto i locali d'isolamento od essere inadeguati al bisogno, pe numero e disposizione degli ambienti, per suppellettile, per personale d assistenza e di servizio, e via dicendo. Ma, nella migliore delle ipotesi chi provvederà alle ingenti spese dell' isolamento di un gran numer di ammalati e di sani, prolungato per settimane o per mesi? Ed un tal provvedimento che incontra già tanti ostacoli per applicarsi agli amma lati, si potrà forse agevolmente applicarlo anche ai sani, per mezzo dell sola persuasione? E qualora lo si volesse rendere obligatorio anche pe gli individui sani, sarebbe forse legale?

Adunque, se il principio dell' isolamento dovesse applicarsi nell epidemie di difterite col rigore voluto dall' Igiene teorica, si andrebb senza dubbio incontro, molte volte, ad un grave perturbamento econo mico e ad un perturbamento dell'ordine pubblico, con tutte le lor conseguenze.

Non meno difficili ad attuarsi sono sovente le disinfezioni. A parte compiti molteplici delle disinfezioni nella difterite atteso le vie innu merevoli di contagio di questa malattia, bisogna considerare anche l difficoltà materiali, che spesso le condizioni sociali frappongono all

loro adeguata esecuzione. Mancanza di personale sufficientemente istruito, e che in tempo di epidemia purtroppo non si improvvisa. Questione economica : ossia spesa per i disinfettanti e per gli apparecchi di disinfezione; eventuali indennità o compensi per danneggiamento di oggetti o di ambienti disinfettati; spesa per personale e per locali. Impossibilità materiale di disinfettare efficacemente certi dati ambienti, costituiti per es : da stamberghe di legno o da tugurii di pietre mal connesse, male intonacate, e con pavimenti a sterro. Impossibilità di disinfettare bene certi determinati oggetti, salvo a danneggiarli fortemente e renderli inservibili. Imbarazzo creato alle famiglie povere dalle disinfezioni, specialmente degli ambienti, le quali esigerebbero, a rigore, che le famiglie stesse sloggiassero dalle proprie abitazioni e fossero ricoverate temporaneamente in altri adatti locali, fino a che le disinfezioni non fossero ultimate : e quindi difficoltà di provvedere simili ricoveri temporanei a molte famiglie simultaneamente, nel caso di estese epidemie. Altri imbarazzi creati dalla logica necessità di praticare le disinfezioni non già a malattia finita, ma solamente quando, coll' esame batteriologico, si sia acquistata la certezza della scomparsa del bacillo specifico dalla gola e dal naso dei convalescenti. Da altra parte, dato pure che le disinfezioni si possano convenientemente eseguire, quanti non sono gli oggetti che, per inavvertenza, per trafugamento o per altre ragioni, possono sfuggire alle disinfezioni e quindi seguitare a propagare il contagio ?

E quanti sono i bambini convalescenti di difterite e gli individui sani aventi in bocca il bacillo difterico, che si rassegneranno ad un trattamento antisettico opportuno delle loro cavità boccale, faringea e nasale, per affrettare la eliminazione dello stesso bacillo ?

Infine quanti sono i Comuni che hanno o che, con le loro risorse finanziarie, possono procurarsi un pubblico servizio di disinfezioni bene organizzato?

Adunque, anche per le disinfezioni, difficoltà molte che talora rasentano la impossibilità; disturbo per le famiglie, se esse debbono eseguirsi non già con calma, ma tumultuariamente, atteso l'urgenza del momento; eventuali danni economici; infine, pericolo che, con la migliore buona volontà, esse riescano incomplete e quindi inefficaci.

In conclusione, se da una parte le nostre condizioni sociali sono tali da favorire in tutti i modi il contagio di famiglia, dall' altra i mezzi di profilassi generale di cui dispongono la maggior parte dei Comuni, specialmente rurali, sono ancora ben lontani dal permetterci di arrestare sempre e con successo la marcia della difterite in questa sua prima e più importante via di diffusione, massime se si tratta di una vasta epidemia.

Ed in tale stato di cose le nostre speranze si rivolgono logicamente Medicina Preventiva, e la sieroprofilassi diventa una risorsa preziosa integrare l'azione deficiente dei mezzi profilattici ordinarii : tanta semplicità del suo impiego, e la rapidità, la sicurezza e la innoc della sua azione. Immunizzando con sollecitudine, in una famig colpita dalla difterite, tutti gli individui che si sono esposti al conta o che sono soggetti a contrarlo, noi li rendiamo senz' altro re tarii all' infezione per un periodo di tempo ordinariamente bastev perchè l'affezione difterica in quella famiglia si estingua, e quindi ces pericolo del contagio. Noi pertanto raggiungiamo il duplice scopo arrestare di botto la diffusione della malattia e di salvare parecchie umane. Ma, così facendo, guadagniamo pure tempo per potere guire bene gli altri provvedimenti profilattici e specialmente le disi zioni; anzi ne assicuriamo il successo. Che se il pericolo del cont persiste, le injezioni preventive si possono ripetere ancora dopo 3 o 4 timane, e senza timore, data la loro assoluta innocuità.

Si tenga però ben fermo che *la profilassi della difterite non si e pendia tutta nelle injezioni preventive di siero antidifterico*, per qua lusinghiero possa essere il loro successo : che l'adozione di questo pro dimento non dispensa per nulla dalla organizzazione degli altri ser profilattici, dalla esecuzione delle altre misure preventive, e massi mente delle disinfezioni, le quali non si debbono trascurare mai, quante difficoltà esse possano incontrare nella pratica. Solo intes questo senso, e cioè ridotta al suo giusto valore, la sieroprofilassi d difterite potrà arrecare immensi beneficii all' umanità.

* * *

Se si pone a raffronto la frequenza del contagio difterico per la della scuola, con le difficoltà che si oppongono all' attuazione di efficace *profilassi scolastica* coll' aiuto dei soli mezzi ordinarii, si ve parimenti quanto giovi anche qui l'impiego pronto ed esteso delle i zioni preventive.

Noi vedemmo ad esuberanza con quanta frequenza, nelle scuole e n stabilimenti scolastici colpiti dalla difterite, si riscontra il bacill Löffler negli alunni sani. La scuola dunque può essere il punt partenza ed il mezzo di diffusione di una epidemia difterica. Nett Bourges riferirono all' Accademia di Medicina di Parigi, che nel peri 1901-1902 da ben 70 scuole di Parigi erano usciti dei bambini dift ricoverati all' Ospedale Trousseau, e che in 40 di queste scuole si e avuti parecchi casi di difterite.

Una volta la profilassi scolastica della difterite consisteva nella chiusura della scuola per un tempo più o meno lungo e nella disinfezione accurata dei locali e della suppellettile scolastica. Ed accadeva spesso che riaperta la scuola, ritornati in essa i bambini guariti dalla difterite, i loro fratelli e le loro sorelle, ricomparivano nella scuola stessa i casi di malattia. Le disinfezioni erano state frustate e l'insegnamento inutilmente interrotto, per la presenza del bacillo difterico nella bocca dei convalescenti o dei loro parenti, ovvero di altri alunni precedentemente contagiati dai primi.

Si aggiunsero allora i seguenti canoni di profilassi, diretti ad eliminare dalla scuola ogni focolaio di contagio :

1° Visita medica di tutti i bambini appartenenti ad una scuola in cui fosse avvenuto un caso di difterite, ed esclusione di tutti quelli che presentassero fenomeni di angina;

2° Sorveglianza medica rigorosa sui fratelli e sorelle dell' ammalato;

3° Esclusione dalla scuola dei bambini guariti dalla difterite, per quel tempo che il Medico o l'Autorità Sanitaria avesse ritenuto opportuno.

Ma neppure queste misure corrisposero all' aspettativa : il contagio sovente ricompariva nella scuola, per la ragione dianzi accennata.

Venne finalmente il periodo dell' esame batteriologico, e quindi si stabilirono queste massime :

1° Esame batteriologico della gola di tutti gli alunni di una scuola in cui si sieno verificati casi di difterite, massime se nella scuola esistano le condizioni dell' affollamento;

2° Esclusione dalla scuola di tutti gli alunni in cui il reperto batteriologico sia stato positivo, e loro isolamento, comunque sani, fino alla definitiva scomparsa del bacillo specifico dalla bocca ;

3° Ripetizione dell' esame batteriologico su tutti gli alunni, al riaprirsi di una scuola già chiusa per difterite, ed esclusione di quelli aventi ancora in bocca il bacillo, ecc.;

4° Riammissione a scuola dei bambini che abbiano sofferto la difterite, solamente quando ripetuti esami batteriologici abbiano accertata nella loro gola la scomparsa del bacillo specifico. Fu questo il voto emesso dal X Congresso Internazionale d'Igiene e Demografia di Parigi nell'anno 1900.

Con una profilassi organizzata su queste basi sarebbe compatibile il funzionamento della scuola ; vale a dire, che non sarebbe necessario chiudere la scuola stessa se non per il tempo occorrente per praticarvi le disinfezioni. E nel fatto non sono mancati gli esempii di un' applica-

zione rigorosa di tale sistema di profilassi, con risultato veramen efficace, quello cioè di sradicare definitivamente da talune scuole difterite che vi era endemica. Noi ne abbiano citato qualcuno.

Ma, in pratica, quanti sono i casi in cui siffatto sistema si può uti mente applicare? — Sono ben rari. — Per vero, non poche difficolt offre l'esecuzione dell' esame batteriologico, da praticarsi, ripetute volt sopra un gran numero di individui contemporanemente. Che dire p dell' isolamento simultaneo di tutti coloro, — (e potrebbero esser anche molti), — che avessero in gola il bacillo difterico; isolamento d praticarsi malgrado le loro più perfette apparenze di sanità, e da prolur garsi per un tempo che non si può stabilire a priori, ma che potreb essere anche lunghissimo, data la tenacia con cui il bacillo di Löffl alle volte persiste nella cavità boccale e faringea?

Sono, queste, delle difficoltà sovente insormontabili; ed è qui che sieroprofilassi viene in nostro ajuto. Invero, assoggettando subito al injezioni preventive di siero antidifterico tutti gli alunnui di una scuo o di un istituto scolastico colpito dalla difterite, noi salviamo tutti que individui dal pericolo dell' infezione, pur permettendo loro di con nuare a vivere nelle abituali condizioni di lavoro e di studio; ciò che il vero compito dell' Igiene moderna, la quale deve provvedere in mo da arrecare il minor danno possibile alla Società (Conti). Da altra par evitando la chiusura della scuola, allorchè si tratta di un collegio, veniamo ad impedire che gli allievi, forse già contagiati dal bacillo Löffler, si riversino nei proprii paesi, nelle proprie famiglie a diffo dervi l'infezione; e facciamo opera di sana profilassi. Non si chiu dunque la scuola, perchè sarebbe dannoso all' insegnamento, danno alla popolazione, dannoso agli stessi allievi, i quali verrebbero, in guisa, sottratti ad una sorveglianza sanitaria rigorosa. Si facciano disinfezioni; si faccia, se è possibile, la ricerca sistematica del bacillo Löffler negli alunni; si isolino, se è possibile, quelli trovati infetti; escludano dalla scuola per un tempo ragionevole i convalescenti di dift rite, i loro fratelli e le loro sorelle; ma non si trascurino, dal primo momento, le injezioni preventive, e si procuri che no vi sfugga un alunno solo. Ciò corrisponde al voto emesso fin dal anno 1896 dalla R. Società Piemontese d'Igiene di Torino.

* * *

E veniamo da ultimo al *contagio ospitaliero*, che spiega pure un gran parte nella diffusione della difterite. Basti dire, per esempio, ch su 3496 casi di difterite ospitalizzati a Parigi nel 1901, ben 306 eran stati contratti all' ospedale (Netter et Bourges).

Negli ospedali infantili il contagio difterico può essere non solamente comunicato dai bambini ricoverati per difterite, e ciò sia nello stato di malattia in atto, che in quello di convalescenza, ma può essere anche importato da bambini affetti da malattie comuni, ovvero da morbillo o scarlatina; perchè tutte queste categorie di bambini, siccome vedemmo, frequentemente albergano nella gola il bacillo di Löffler.

Queste circostanze renderebbero necessarie, per una rigorosa profilassi ospitaliera della difterite, fra le altre, le misure seguenti :

1° Esame batteriologico sistematico della gola e del naso di tutti i bambini che entrano all' ospedale, sia pure con malattie comuni, e molto più poi di quelli affetti da morbillo o scarlattina; da farsi non solamente all' ingresso dei bambini, ma da ripetersi ancora a frequenti intervalli, durante la loro degenza;

2° Esame batteriologico frequente della gola e del naso dei convalescenti di difterite, per potere stabilire il giusto momento di metterli in uscita senza pericolo per la collettività;

3° Esami batteriologici frequenti su tutti i bambini di una sala, in cui sia scoppiata la difterite;

4° Isolamento rigoroso di tutti i bambini, che presentino nella bocca e nel naso il bacillo difterico, per tutto il tempo in cui tale reperto riesca positivo.

Per l'attuazione di questi postulati, a parte la necessità di un servizio batteriologico bene organizzato, ogni ospedale infantile o clinica pediatrica dovrebbe disporre di locali opportuni e distinti : 1° pei difterici in atto; 2° pei convalescenti di difterite; 3° per gli individui sospetti di tale malattia, sospetti o perchè provenienti da località infette, o perchè aventi in gola manifestazioni dubbie senza presentare il bacillo specifico, o perchè aventi in gola il bacillo di Löffler, senza presentare ancora i fenomeni clinici della difterite; questi ultimi ammalati, anzi, dovrebbero venire isolati in locali di osservazione a parte, per passare poi nelle sale comuni qualora il bacillo scomparisse dalla loro bocca, ovvero nelle sale speciali dei difterici, qualora in essi si dichiarasse il quadro clinico della difterite; 4° infine occorrerebbero locali separati per quegli ammalati di morbillo e scarlattina, che presentassero il reperto del bacillo di Löffler, senza mostrare ancora i fenomeni clinici della difterite, e così pure pei morbillos i e scarlattinosi affetti da difterite confermata.

Ora, tutte queste separazioni, se possono forsi in taluni grandi ospedali o grandi cliniche, dove non fanno difetto nè i locali, nè il personale medico e di servizio, nè i mezzi pecuniarii occorrenti, raramente possono attuarsi nei piccoli ospedali di provincia e specialmente poi nei piccoli

[illegible] rurali, dove frequentemente tutto fa difetto, e le magre ren [illegible] appena il ricovero e la cura degli ammalati comuni. [illegible] l'isolamento di tutti i bambini che avessero in bocca il bac[illegible] [illegible]ller, se dovesse in ogni caso prolungarsi per il tempo voluto d[illegible] [illegible] scientifica, ammesso pure che fosse consentito dai parenti, im[illegible] [illegible] quasi sempre una spesa rilevante, che molte Amministrazi[illegible] [illegible] od altri Istituti cui dovessero gravare le spese di spedal[illegible] [illegible] potrebbero sopportare.

[illegible] si complicherebbero anche più, qualora in un osped[illegible] [illegible] scoppiasse una vera epidemia di difterite. Il chiudere l'os[illegible] [illegible] in tale circostanza sarebbe un provvedimento dannoso ai fini d[illegible] [illegible] pubblica, perchè frusterebbe lo scopo dell' ospedale, e peri[illegible] [illegible] per l'igiene, qualora si mettessero in uscita tutti quegli infermi [illegible] [illegible]mente non si fossero contagiati di difterite.

[illegible] risorsa quindi, in questo caso, è la immediata vaccinazi[illegible] [illegible] di tutti gli ammalati ricoverati nell' ospedale al mome[illegible] [illegible] epidemico e di quelli che vi entrano successivamente [illegible] di tutto il personale di servizio. L'ospedale, in tal guisa, n[illegible] [illegible] affatto nel suo regolare funzionamento e l'epidemia è soffo[illegible] [illegible]. Le injezioni di siero antidifterico non sono punto pericol[illegible] [illegible] per i bambini di tenera età o di costituzione debole, nè [illegible] [illegible] ammalati, siccome numerosi esperimenti hanno dimostrato; [illegible] [illegible] preservativa è indiscutibile. Da altra parte, per assicura[illegible] [illegible] si possono ripetere dopo 3 o 4 settimane. Inoltre, s[illegible] [illegible] particolari di un ospedale sono tali da non permettere [illegible] isolati i convalescenti di difterite fino a tanto che d[illegible] [illegible] accompagna il bacillo difterico, cosicchè sia giuocoforza met[illegible] [illegible] individui, allora si potrà e si dovrà ovviare al peri[illegible] [illegible] ne deriverebbe per la collettività, assoggettando [illegible] [illegible] membri delle famiglie in seno a cui i convales[illegible] [illegible] ritornare; massime se ciò non fu fatto prima che i di[illegible] [illegible] dall' ospedale.

[illegible] di *siero-profilassi ospitaliera occasionale della difter*[illegible] [illegible] fronteggiare determinate contingenze epidemiche, [illegible] [illegible] il Netter (Ospedale Trousseau) ed il Voisin (Osped[illegible] [illegible] a Berlino il Baginsky (Ospedale infantile Imperat[illegible] [illegible]; a Magdeburgo lo Springorum; in Inghilter[illegible] [illegible] Norvegia il Johannessen (Clinica Pediatrica di Chr[illegible] [illegible] Stati d'America, l' Adams, il Peck e il Thomas [illegible] a Boston. Ed anche in Italia se ne sono fatte appl[illegible] [illegible] Maggiore di Bologna. Tralasciamo qui i detta[illegible]

per i quali ci rimettiano al Capitolo, che si occupa della statistica della sieroprofilassi.

Ma la *sieroprofilassi negli ospedali infantili* è stata applicata anche *in maniera sistematica*, cioè su tutti i nuovi entrati e per un lungo periodo di tempo, allo scopo di sradicare un' infezione difterica che era divenuta endemica nei rispettivi stabilimenti. E di tale profilassi ci hanno dato esempii quanto mai istruttivi l'Heubner a Berlino nella Clinica pediatrica dell' Ospedale Charité, (come hanno riferito il Löhr e lo Slawyk); il Widerhofer nella Clinica Pediatrica dell' Ospedale S. Anna in Vienna; il Kraus nella Clinica pediatrica di Praga; il Morrill Gordon nell' Ospedale dei bambini in Boston; il Patella nell' Ospedale di Siena. A Padova, nell' ospedale dei contagiosi, per mancanza di locali, non potendosi separare in sale distinte i bambini affetti da vera difterite, accertata batteriologicamente, da quelli che presentano fenomeni anginosi di altra natura, si sottopongono anche questi, nel loro ingresso all' ospedale, alle injezioni di siero antidifterico; ed i risultati sono eccellenti, come si rileva dalla unita statistica.

Un' applicazione speciale, infine, è stata fatta della *sieroprofilassi, negli ospedali, per prevenire lo sviluppo della difterite nei morbillosi e negli scarlattinosi*.

Per il morbillo, ce ne hanno fornito esempii il Bókai nella Clinica pediatrica di Bukarest; il Löhr nel Reparto morbillosi dell' Ospedale Charité di Berlino (Clinica di Heubner); ed il Kraus nel Reparto morbillosi della Clinica pediatrica di Praga. Rimettendoci pei dettagli alla parte statistica, ci limitiamo qui a riportare la interessante osservazione di Löhr, che cioè fino a quando non si introdusse nella Charité il sistema di immunizzare col siero antidifterico ogni bambino che entrava all' ospedale con morbillo, circa là metà di tutti i casi di morte per morbillo erano dovuti ad affezione secondaria per croup; dacchè invece si si introdusse la immunizzazione, la mortalità per morbillo discese alla metà, e su 99 casi di morbillo ulteriormente curati neppure un solo bambino si ammalò consecutivamente di croup. Nei casi in cui i bambini entrarono all' ospedale con morbillo e croup simultaneamente, ed in cui avvenne la morte, negli essudati fibrinosi si potettero ogni volta riscontrare i bacilli della difterite. L'efficacia della immunizzazione col siero antidifterico anche contro il croup morbilloso induce il Löhr a ritenere che probabilmente il croup morbilloso altro non sia che una infezione secondaria con difterite, i cui germi si trovavano forse come ospiti innocui sulla mucosa normale delle vie aeree, anche prima che l'individuo si ammalasse di morbillo, ma che penetrarono dipoi nella mucosa, una volta infiammata. Considerando la fre-

quenza con cui la difterite si associa al morbillo e l'alta mortalità c
una tale combinazione produce, il Blakeley di Boston è di avviso che,
in un Istituto od in altro stabilimento collettivo scoppia il morbillo, tu
i ricoverati dovrebbero ricevere senz'altro una dose immunizzante di sie
antidifterico.

Per la scarlatina hanno fatto esperimenti sistematici di sieroprofilas
oltrechè il Löhr ed il Kraus, anche il Melenfeld, lo Schabad ed il Fe
a Pietroburgo, con ottimi risultati, come può scorgersi nella parte s
tistica. Qui basta rilevare che effettivamente le injezioni preventive
siero antidifterico negli scarlatinosi diminuiscono le probabilità de
comparsa della difterite. Infatti, le osservazioni di Melenfeld dar
bero il 13.5 °/₀ di difterite negli scarlatinosi assoggettati a tali in
zioni, ed il 23.5 °/₀ negli scarlatinosi non assoggettati allo stesso trat
mento.

Col trattamento preventivo, inoltre, il decorso della difterite ne
scarlatinosi diventa molto più mite e diminuisce pure la mortalità per t
malattia. Così, secondo le osservazioni del Melenfeld, degli scarlatin
che contrassero la difterite e che morirono, erano stati injettati p
ventivamente il 44.1 °/₀, e non erano stati injettati il 55.8 °/₀.

Del resto, è ben nota anche la benefica influenza della sierotera
sulla difterite scarlatinosa. Da una inchiesta che si fece per l'anno 18
sugli effetti del siero antidifterico nella cura della difterite in 6 gra
Ospedali di Londra, risultò che col siero si era ottenuta una diminuzio
considerevole della mortalità anche nei casi di difterite scarlatinosa,
cui i bacilli della difterite erano stati batteriologicamente dimostrati
le osservazioni di von Ranke, Altmann, Schabad ed altri confermano
stesso fatto.

IV

Le obbiezioni che sono state fatte alla sieroprofilassi della difterite, con speciale riguardo agli accidenti post-sieroterapici.

Nonostante tutti i vantaggi che abbiamo enumerati, la sieroprofila
della difterite, dal 1894 ad oggi, si è andata lentamente diffonder
nella pratica, ed anche oggi è molto meno generalizzata della sie
terapia.

Mentre l'uso del siero a titolo curativo non incontra più, oggi, che
rari e timidi avversarii, la somministrazione di questo rimedio a tit
preventivo invece non ha acquistato quella diffusione che si mer
anzitutto per la indifferenza e lo scetticismo o l'ignoranza di m

medici e di moltissimi profani, ed in secondo luogo per talune obbiezioni che sono state sollevate contro questo metodo di profilassi, e che hanno ingenerato diffidenza nel pubblico medico e profano.

Queste obbiezioni si possono così riassumere :

1° La *inutilità delle injezioni prentive*, dal momento che non tutti gli individui esposti al contagio sono nècessariamente attaccati dalla infezione difterica, e dal momento, inoltre, che si può impedire la propagazione del contagio isolando il malato e disinfettando gli ambienti e gli oggetti contaminati;

2° La *breve durata della immunità* conferita dal siero antidifterico e quindi la possibilità che gli individui immunizzati contraggano ugualmente l'infezione;

3° Il *pericolo inerente alle injezioni*, costituito dai cosiddetti fenomeni secondarii od accidenti post-sieroterapici;

4° L'*alto costo del siero*, il quale impedisce che esso sia alla portata di tutti e specialmente delle classi povere, che sono le più esposte al contagio difterico.

* * *

Quanto alla *prima obbiezione* noi non ci tratterremo a confutarla, la confutazione essento stata fatta col capitolo precedente, nel quale vi è tale una copia di fatti e di considerazioni, da addimostrare la obbiezione stessa assolutamente infondata. Quivi infatti noi vedemmo quanto sia frequente il contagio difterico; quanto sieno numerose le vie della sua propagazione; e come sia difficile in pratica, e spesse volte anzi impossibile, l'attuare una profilassi efficace della difterite servendosi dei mezzi comuni dell' isolamento e delle disinfezioni. Vedemmo anzi, in queste circostanze ed in queste difficoltà, la ragione naturale dell' applicazione della siero-immunizzazione ai tre grandi tipi di profilassi della difterite, cioè la profilassi di famiglia, la profilassi scolastica e la profilassi ospitaliera.

* * *

La *seconda obbiezione* trova pure la sua risposta in quanto dicemmo a suo tempo riguardo alla durata della immunità conferita dalle injezioni di siero antidifterico, specialmente in rapporto con la dose dell' antitossina injettata; e qui abbiamo poco da aggiungere.

Egli è vero che il siero antidifterico conferisce una immunità quasi assoluta soltanto per lo spazio di 3 o 4 settimane, semprechè si injetti una dose di antitossina che oscilli fra le 250 e le 500 unità immunizzanti.

Ed è vero pure che, elevando la dose dell' antitossina al di là di questo limite, non si è sicuri di accrescere proporzianalmente la durata dell' immunità.

È vero infine che una stessa dose di antitossina, in individui diversi, può produrre una immunità di durata assai differente, non sempre spiegabile colla diversa età e quindi col diverso peso corporeo degli individui inoculati; quantunque sia certo che, per ottenere una immunità di durata media, cioè di 3-4 settimane, negli adulti occorrano dosi di antitossina maggiori che nei bambini. Ma, da altra parte, le statistiche delle injezioni preventive dimostrano all' evidenza che, in moltissimi casi, la protezione vaccinale dura molto più di 3-4 settimane, e cioè fino a 2, 3 mesi e più. Lo stesso fatto è dimostrato da parecchi casi di sieroterapia, in cui si è osservata la recidiva della difterite un certo tempo dopo della guarigione.

Non si possono certamente ascrivere ad insuccesso della sieroprofilassi i casi in cui la difterite negli immunizzati comparisce uno o pochi giorno dopo la inoculazione, essendo evidente che in questi casi la malattia trovavasi già in incubazione al momento dell' injezione.

Ad ogni modo, nella grandissima maggioranza dei casi, l'immunità conferita dal siero antidifterico per lo spazio di 3-4 settimane è reale; infatti il 98 °/₀ ed anche più degli immunizzati, come si scorge dalle unite statistiche, non contraggono, in quel periodo di tempo, la difterite, o se la contraggono, essa ordinariamente decorre con una benignità considerevole, terminando quasi sempre con una sollecita guarigione. Ed anche se comparisce dopo del suddetto periodo di tempo, la difterite, negli immunizzati, assume per lo più una forma mite ed un decorso favorevole.

Il periodo ordinario dell' immunità conferita dalle injezioni preventive basta, nella maggioranza dei casi, perchè il contagio difterico si esaurisca nel gruppo di popolazione colpito dalla malattia, semprechè, frattanto, si sieno praticate le disinfezioni. Ma se si ha ragione di ritenere che il pericolo del contagio persista (per es : epidemia che perdura; disinfezioni non eseguite; contatti inevitabili con ammalati di difterite o con convalescenti, per mancato isolamento, per ritorno precoce di questi ultimi dall' ospedale, e via dicendo), nulla osta perchè le injezioni preventive si ripetano negli stessi individui, dopo 3 o 4 settimane, per prolungare il periodo della loro refrattarietà.

Tuttavia, la pratica ha dimostrato che basta ordinariamente una sola injezione preventiva, fatta a tempo ed in dose sufficiente, a tutti gli individui di un dato gruppo di popolazione colpito o minacciato dalla difterite, per salvare i medesimi dal pericolo dell' infezione, ottenendo

così la rapida scomparsa della malattia. Esempii numerosi al riguardo si potranno riscontrare nella parte statistica di questo lavoro.

* * *

Un esame speciale meritano i *fenomeni secondarii* che accompagnano le injezioni di siero antidifterico e che portano il nome generico di *accidenti post-sieroterapici*. Essi sogliono verificarsi tanto nelle injezioni curative, quanto nelle injezioni preventive, sebbene in minor grado; ed è quindi opportuno studiarli complessivamente, esaminandone dapprima i caratteri clinici, ossia la sintomatologia ed il decorso, poscia le cause, e da ultimo il modo di eliminarli; punto, questo, di una capitale importanza per la pratica. Un tale studio è tanto più giustificato, inquantochè gli accidenti post-sieroterapici costituiscono l'obbiezione più grave, che si sia fatta alla sieroprofilassi ed alla sieroterapia.

Riguardo alla *sintomatologia,* noi divideremo i fenomeni secondarii consecutivi alle injezioni di siero antidifterico in fenomeni génerali, i quali affettano cioè l'intero organismo, e fenomeni locali, i quali interessano particolari sistemi organici.

I *fenomeni generali* consistono nella febbre ed in alcune discutibili modificazioni del ricambio materiale.

La *febbre* rappresenta uno dei fenomeni post-sieroterapici più gravi, ma anche più rari, specialmente in seguito alle injezioni preventive. Nei casi di sieroterapia è difficile giudicare quanta parte della elevazione termica spetti al siero, e quanta alla difterite, malattia per sè stessa febbrile, salvo che la febbre compaia tardivamente, cisè dopo della caduta delle pseudomembrane, insieme ad altri fenomeni secondarii (es : eruzioni). Per dare tuttavia una idea della frequenza della elevazione della temperatura nei difterici in seguito alle injezioni di siero, diremo che in una statistica fattasi in 6 ospedali di Londra circa gli effetti della sieroterapia della difterite nell' anno 1895, sopra 2,182 individui curati con una dose media di 41.2 cm. c. di siero, si constatò elevazione termica nel 29.6 °/₀ Il Cuno nel 1897 pubblicava che, sopra 483 casi di sieroterapia curati nell' Ospedale dei bambini di Francoforte sul Meno, si era notata elevazione termica in 104, pari al 21.5 °/₀. Heubner, che riferì al 13° Congresso di medicina interna di Monaco nell' Aprile 1895 i risultati di 223 casi di sieroterapia, comunicò di avere osservata una elevazione termica nel 5 °/₀ dei casi. In una statistica di 856 casi di sieroterapia, riferibile all' anno 1897, pubblicata dal Governo della Bosnia-Erzegovina, la elevazione termica non figura che in un caso solo.

Meglio può studiarsi l'andamento della temperatura in seguito alle

injezioni preventive, se queste sono praticate in individui sani. Orbe il Dr W. H. Park ha riferito che in 6500 individui immunizzati a c dell' Ufficio d'Igiene di New York dal 1° Genuaio 1895 al 1° G uaio 1900, mediante siero preparato dal medesimo Ufficio, non si el febbre che nel 5 °/₀ dei casi. — Il Dr Guido Bordoni — Uffreduzzi, U ciale Sanitario di Milano, che nell' anno 1898 sottopose ad inoculazi preventiva 294 bambini dell' Asilo Venezia, injettando a ciascuno ci 300 unità immunizzanti contenute in un centimetro cubico di |si preparato dall' Istituto Sieroterapico milanese, osservò elevazione f brile della temperatura in un bambino solo.

Risultati notevolmente differenti da questi furono ottenuti dal Dr A. Thomas, il quale, nel 1895, sottopose ad injezioni preventive 136 ba bini ricoverati nel « Nursery and Child 's Hospital » (Asilo ed Ospec dei piccoli bambini) di New York. — Egli osservò elevazione d temperatura in 69 bambini, ossia nel 50 °/₀ dei casi. Ma bisogna consi rare che qui si trattava anche di un ospedale, adunque non di bam tutti sani; e che i bambini stessi erano quasi tutti in tenera o tene sima età. Infatti, 7 di essi avevano l'età di 3-4 settimane; 12 l di 2 mesi; 36 l'età di 3-6 mesi; 22 l'età di 7-12 mesi; e 59 l di 2-4 anni; e ricevettero una quantità di antitossina variabile d 50 alle 200 unità immunizzanti.

Per cui si può ritenere per fermo, che la febbre consecutivame alle injezioni preventive comparisce ben di rado, e le statistiche qui ur lo provano all' evidenza.

Altri caratteri di questa febbre sono : 1° che raramente compari sola; per lo più invece si accompagna ad altri fenomeni, di maggior minore intensità, come brividi, eruzioni cutanee (urticaria, eruzio scarlatiniforme), dolori articolari, tumefazioni glandolari ecc.; 2° c nelle injezioni preventive non raggiunge mai una notevole altez non superando i 39° C.; e nelle stesse injezioni curative, sebb possa raggiungere altezze maggiori, oscillando fra i 39° e i 40° C., p raramente supera questo limite, e solo per breve tempo. (Il Variot, bambini dell' Ospedale Trousseau curati col siero, constatò una ele zione termica di 0°,5-1°); 3° che infine ha una durata assai breve, dilegua rapidamente insieme agli altri fenomeni, dando luogo ad completo benessere. — La elevazione della temperatura, nelle injezi curative, allorchè rappresenta un fenomeno di una certa gravità, com risce alcuni giorni dopo della injezione e della guarigione della difteri così, per es., comparve al 7° giorno in un caso di Ssokolow (18 al 10°, in un caso di Hecker (1895); ed al 13°, in un caso Lublinsky (1895); e suole allora durare per alcuni giorni (3-

terminando però sempre con la guarigione. — Nelle injezioni preventive invece essa suol comparire subito, ossia nelle prime ore o nel primo giorno dopo l'injezione, raramente più tardi (dopo 4 giorni nel caso citato del Bordoni-Uffreduzzi); e finisce quasi sempre nelle 24 ore; eccezionalmente si protrae per qualche giorno (es : per 3 giorni nel caso suddetto), insieme ai fenomeni locali con cui si accompagna, per dileguarsi poi del tutto con questi.

Tra' fenomeni generali consecutivi alle injezioni curative di siero antidifterico è stato rarissime volte osservato quello della perdita di peso e del dimagramento [casi di J. L. Morse, (1899); e di F. Szontagh (1900)]. — Ma nelle injezioni preventive questo fenomeno non è stato osservato mai. — Secondo l'Orlandi (1898), il siero antidifterico farebbe aumentare la eliminazione dei composti azotati e dei cloruri; ma le ricerche di Karlinski (1895) sull' organismo sano hanno dimostrato che, per effetto del siero antidifterico, il ricambio materiale, giudicato dall' esame dell' urina, non subisce alterazioni; ed anche Zagari e Calabrese (1897) dai loro esperimenti conchiusero che le dosi terapeutiche di questo rimedio non esercitano alcuna influenza sul ricambio materiale.

* * *

I *fenomeni secondarii locali* delle injezioni di siero antidifterico sono molto meno frequenti negli individui inoculati allo stato di salute, anzichè in quelli inoculati nello stato di malattia; e nel valutarne la portata negli stessi difterici non bisogna mai perdere di vista che la difterite per sua natura si associa a molte complicazioni gravi.

I sistemi organici nei quali si esplicano o per lo meno si è creduto che possano esplicarsi gli accidenti post-sieroterapici, sono :

1° La cute ed il tessuto conettivo sottocutaneo;
2° Le glandole linfatiche;
3° I muscoli e le articolazioni;
4° I reni;
5° Il tubo gastroenterico;
6° La milza;
7° Il sistema nervoso;
8° Il sangue e l'apparecchio cardiovascolare.

* * *

I *fenomeni* che sono stati *osservati nella cute e nel tessuto connettivo sottocutaneo,* sono : 1) infiltrazioni e tumefazioni locali; 2) infiamma-

zioni flemmonose ed ascessi; 3) eruzioni cutanee diverse, talvolta emorr-
giche; 4) disturbi della secrezione sudorale (sudori profusi).

* * *

Le *infiltrazioni* e le *tumefazioni* sono state osservate per lo più nel s-
dell' inoculazione, specialmente nelle injezioni curative, ma non co-
tuiscono un fenomeno frequente. Sono ordinariamente di natura ede-
tosa, ed indolenti; ma qualche volta si accompagnano ad eritema lo-
(per es : 110 volte in 2,637 casi di sieroterapia, che si praticarono
Austria nel biennio 1896-97); ed allora sono dolorose. Ad ogni mo-
costituiscono un fenomeno fugace, che si dilegua in uno o due gior-
e non hanno la minima importanza.

Più di rado sono stati osservati degli *edemi* in parti del corpo diverse d
sito della injezione. Così, nel caso sopracitato del Morse, il quale si di
tinse per la speciale gravità dei fenomeni che susseguirono all' injezio
curativa in un uomo di 32 anni ammalato di difterite, al 6° giorn
quando era già scomparsa l'affezione della gola, insieme ad un' urticar
confluente che covrì l'intero corpo, al vomito ecc :, comparve un eder
dell' ugola e della laringe, senza che l'urina contenesse traccia di alb
mina. Nelle injezioni preventive hanno osservato edemi in diverse pa
del corpo il Rauschenbusch (1897) in una fanciulla di 10 anni, ne
quale, 8 ore dopo l'injezione, in mezzo agli altri sintomi, si gonfiaro
i piedi, la faccia, le palpebre, la bocca (senza che nell' urina esiste-
albumina), per ritornare normali il giorno appresso; ed il Krüc
mann (1896). — Questi, avendo eseguito una injezione profilattica sop
sè medesimo, fu in breve tempo assalito da una sindrome imponente,
cui fecero parte una tumefazione considerevole nel punto dell' injezion
un turgore del viso ed una tumefazione dei condotti uditivi. Anche
questo caso i sintomi dileguaronsi il giorno appresso, e nell' urina n-
comparve albumina.

* * *

Non è il caso di spendere molte parole sulle *inflammazioni flemmo-
nose* e sugli *ascessi*, che talora susseguono alle injezioni; essi sono dout
alla insufficiente asepsi, e quindi si possono evitare con le opportun
cavutele. Il fatto stesso della loro rarità prova che si possono facilment
ovviare.

* * *

Fra tutti i fenomeni secondarii della sieroterapia e della sieroprofi
lassi, le *eruzioni cutanee* occupano il primo posto. Esse, difatti, sono i

sintomo più frequente, e bene spesso costituiscono l'unico sintomo, che si osserva dopo delle injezioni.

I caratteri clinici di queste eruzioni sono gli stessi tanto per le injezioni preventive, che per quelle curative, e le sole differenze che tra loro si riscontrano, sono differenze di fequenza e di grado. Le eruzioni cutanee che accompagnano le injezioni preventive, infatti, sono molto meno frequenti di quelle che susseguono alle curative; sovente, anzi, mancano del tutto; e si distinguono inoltre per la loro grande benignità.

Le *forme cliniche* sotto cui tali eruzioni si possono raggruppare, sono sostanzialmente cinque : 1° l'eritema semplice; 2° l'eritema polimorfo in forma di orticaria; 3° l'eritema od esantema morbilliforme; 4° l'eritema od esantema scarlatiniforme; 5° la porpora emorragica. Sono stati citati alcune volte l'herpes zoster ed il pemfigo; ma la loro stessa rarità ci dispensa dal parlarne.

L'eritema o rossore semplice suole per lo più manifestarsi nel sito dell' injezione, ed è costituito da un arrossimento cutaneo uniforme, il quale può essere pruriginoso. In qualche individuo leucemico tale arrossimento locale si è visto assumere larga estensione. Nell' insieme però questa forma di eritema è molto meno frequente delle altre.

* * *

L'eruzione classica prodotta dalle injezioni di siero è quella forma particolare di eritema, che si chiama *orticaria*. Essa sovente è il solo fenomeno secondario che tien dietro alle injezioni; e costituisce un tipo distinto, quello cioè di un eritema marginato, tendente a formare archi di cerchio con margini sollevati e turgidi. Le lesioni cominciano come macule, diventano anelli turgidi (pomfi), allargandosi in diametro, fino a che gli anelli adjacenti si fondono e rompono l'arco. L'eruzione occupa le regioni proprie della psoriasi; per lo più si estende dalla faccia e dal tronco agli arti, e dalle superficie estensorie alle flessorie, e può diventare universale o confluente; ma puó essere anche molto meno diffusa, ed anzi rimanere circoscritta al punto dell' injezione; infine può essere a piccoli o a grossi pomfi. Ordinariamente è pruriginosa, anzi accompagnasi a forte prurito. Può accompagnarsi pure a malessere, ad elevazione della temperatura, a dolori e tumefazioni articolari, a tumefazioni delle glandole linfatiche, e via dicendo. Infine può recidivare, benchè di rado, dopo un certo numero di giorni. La sua comparsa però non aggrava la prognosi. Il suo esito è favorevole.

Abbastanza frequenti ed ugualmente benigne sono le eruzioni morbilliformi, con o senza desquamazione. Esse pure possono essere circo-

...ritte al punto della inoculazione ovvero diffuse all' intero corp... ...egermente febbrili od apirettiche.

Le eruzioni scarlatiniformi sono eruzioni più serie, con febbre, ...quali si hanno più di sovente dopo le alte dosi di siero somministrat... scopo terapeutico. La loro diffusione può essere varia, come per le mo... ...lliformi; ed al pari di queste possono essere o no pruriginose; posso... accompagnarsi o no ad altri fenomeni secondarii, ed essere seguite o n... la desquamazione. Alle volte sono recidive. Ad ogni modo, si tratt... sempre di fenomeni passeggieri, che non portano disturbo del general... benessere.

* * *

Le eruzioni da siero compajono ordinariamente diversi giorni dop... ...inoculazione, e cioè fra il 7° ed il 14° giorno. Alcune volte però si son... ...iste comparire assai più precocemente, e cioè al secondo, terzo o quart... giorno dall' injezione, e perfino nelle prime 24 ore. In un caso di Adam... injezione preventiva', l'urticaria, che fu l'unico fenomeno post-sierot... ...pico, comparve nientemeno che un' ora dopo l'injezione. Per co... ...ntro, si hanno anche esempii di eruzioni comparse assai tardiv... ...mente, e cioè al sedicesimo o diciassettesimo giorno dall' injezione. ... ...vedano spesso in queste eruzioni tardive un certo carattere di gravit... ...nto per sè stesse, quanto per gli altri fenomeni secondarii coi qua... ...accompagnano.

* * *

... *delle eruzioni* da siero è molto variabile, oscillando da un... ...giorni. Nei casi leggeri esse veggonsi dileguare anche n... ...ore; ma per lo più durano da uno a due o tre giorn... ...casi più gravi che esse si protraggono per una settima... ...tornano anche a recidivare. Questo accade specialmen... ...la quale si è vista recidivare anche 3 e 4 volte. C... ...casi di orticaria osservati dall' Edson nel 1895 sop... ...di difterite curati colla sieroterapia nel Willard Park... New York. E parimenti il Dr Cosci (1901), avendo immu... ...nel Comune di Masse di Siena, osservò orticaria... ...ed in uno di questi per ben quattro volte di seguit...

* * *

... le più comuni ad osservarsi dopo le injezioni ... ...le eruzioni di urticaria; vengono poi quelle sca... ...frequenti di tutte sono le morbilliformi.

In casi assai rari sono state osservate anche delle eruzioni a carattere emorragico specialmente in seguito alle injezioni a scopo curativo. Così il Dr Fischer (1896), in 225 casi di sieroterapia, vide comparire 9 volte una porpora emorragica. insieme ad ematuria : le macule si vedevano specialmente intorno alle articolazioni e nella faccia; in un caso, comparvero anche nelle fauci, e le gengive avevano l'aspetto dello scorbuto. Il Dr Johannessen (Christiania), in 44 individui assoggettati ad immunizzazione, ebbe una volta una eruzione a carattere emorragico. Il Mendel, (1895), in un ragazzo di 4 anni ammalato di difterite, al quale injettò complessivamente 1,600 unità immunizzanti di antitossina, ottenendo al 4° giorno la scomparsa dell' essudato e la miglioria, vide comparire, 7 giorni dopo l'ultima injezione, un esantema emorragico che invase tutto il corpo e che scomparve rapidamente col semplice riposo a letto.

* * *

Se si considera la frequenza variabile con cui sono state osservate le eruzioni cutanee in seguito alle injezioni curative e preventive nei diversi tempi e nei diversi luoghi, asseconda della qualità e quantità del siero impiegato, se ne potranno ricavare dei lumi intorno alla patogenesi delle eruzioni stesse ed intorno al possibile modo di evitarle o per lo meno di attenuarle.

Massimamente nelle injezioni curative, le differenze che hanno notato i diversi osservatori nella frequenza delle eruzioni, sono davvero sorprendenti, come si rileva dalle diverse statistiche. La frequenza maggiore è stata osservata in Inghilterra, dove infatti, sopra 2,182 casi di difterite curati col siero in 6 grandi ospedali di Londra nell' anno 1895 (*Centralbl. für Bakteriologie u. Parasitenkunde*, 1897, XXI), le eruzioni comparvero nientemeno che nel 45.9 % dei casi. Ed anche in una inchiesta sui risultati della sieroterapia in Inghilterra fatta dalla Società Clinica di Londra (*The Lancet*, 1898, June 4), e che abbraccia 633 casi, gli esantemi furono riferiti nel terzo dei casi, ossia nel 33 %.

In altri Paesi, non son mancati coloro che nelle injezioni curative hanno veduto esantemi con una certa frequenza, sempre però inferiore a quella che si è osservata in Inghilterra. Lebreton e Magdelaine (Parigi, 1895), ebbero esantemi 70 volte su 258 casi, ossia nel 27.1 %. Gerlòczy, in Budapest (1898), li osservò 133 volte in 500 casi, ossia nel 26.6 %. Aaser in Christiania (1897) li osservò 55 volte in 212 casi, ossia nel 25.9 %. Timmer in Amsterdam (1895) li osservò 30 volte in 117 casi, ossia nel 25.6 %. Berg in New York (1898) li vide comparire 82 volte in 337 infermi di difterite curati nel Willard Parker Hospital, adunque nel

rapia curati nel Dr Christ
1... , ebbe eruzioni cutane

895 , vide esantemi soltant
egli riferì al 13° Congress
1895. Nel 5 % dei casi ques
, con dolori articolari, n

ti di 1758 casi sieroterap
tare esantemi in 264 inferm
localmente, cioè nel pun

sultati della sieroterapia ne
vernativo per la fabbricazio
Oest. Sanitätswesen, 1898 ,
temi locali con tumefazione
mi generali, descritti ora co
orticariiformi, morbilliformi
in complesso nel 7.5 %

mania a cura dell' Ufficio imp
Aprile 1895 al Marzo 1896, e
s. ebbero eruzioni cutanee s

sieroterapia nell' ospedale pr
Settembre 1895 al 1° Ottobre 18
cutanei in 120 persone su 19

post-sieroterapiche può essere an
nel Rapporto del Governo de
della sieroterapia per l'anno 18
casi sopra 856 individui cu

poi la frequenza degli esante

praticate nella Clinica di Heub
ati, ebbe esantemi soltanto
236 bambini di piccola età da
le infantile di New York 189
15.1 . Il Dr W. H. Park
servazioni praticate dall' Uffi

d'Igiene di New York dal 1° Gennaio 1895 al 1° Gennaio 1900, non ha constatato eruzioni che nel 3 °/₀ dei casi.

In Italia, come può rilevarsi dalla statistica qui unita, le eruzioni cutanee in seguito alle injezioni preventive sono molto rare. Per esempio, il Dr Cosci che nel 1901 immunizzò 104 individui nel Comune di Masse di Siena, ebbe urticaria soltanto in 2 individui, ossia nell' 1.9 °/₀ dei casi. Il Bordoni-Uffreduzzi che nel 1898 immunizzò 294 bambini dell' Asilo Venezia in Milano, osservò urticaria soltanto in uno di essi; ciò che equivale al 0.3 °/₀. In diverse altre parti d'Italia sono state fatte più volte immunizzazioni di centinaia di individui, con sieri di provenienza nazionale, senza osservare una eruzione sola.

La causa essenziale di questa discrepanza di risultati è la quantità diversa non già di antitossina difterica, ma di siero adoperata dai diversi osservatori. Le eruzioni infatti sono tanto più frequenti, per quanto maggiore è il volume di siero che si injetta, indipendentemente dal suo contenuto in unità immunizzanti. Esse pertanto spesseggiano coi sieri di basso valore immunizzante, perchè di questi fà d'uopo injettare una quantità maggiore, contenendo essi, nell' unità di volume, ossia in un centimetro cubo, un minor numero di unità immunizzanti; e sono più rare coi sieri di alto valore immunizzante, perchè di questi occorre injettare una quantità assai minore, contenendo essi nell' unità di volume un numero elevato di unità immunizzanti. In Inghilterra, per molto tempo, si sono usati sieri di basso valore immunizzante; tanto vero che dalla inchiesta praticatasi sulle applicazioni della sieroterapia nei 6 maggiori ospedali di Londra nell' anno 1895, risultò che in media ad ogni ammalato erano stati injettati non meno di 41.2 centimetri cubici di siero. Nessuna meraviglia quindi se il 45.9 °/₀ degli inoculati presentarono eruzioni. A misura invece che si cominciarono a fabbricare sieri di alto valore immunizzante, cosicchè, per ottenere gli effetti terapeutici, bastò injettare solo pochi centimetri cubici di siero, gli esantemi divennero più rari, e sono scomparsi poi quasi del tutto impiegando il siero antidifterico solido di Behring, il quale contiene l'antitossina nella sua forma la più concentrata.

Nelle injezioni a scopo preventivo, nelle quali, come vedemmo, basta injettare la metà del numero di unità immunizzanti che occorrono a scopo terapeutico, adunque un piccolo volume di siero, gli esantemi necessariamente sono meno frequenti. E se si adopera un siero di alto valore immunizzante, essi diventano addirittura rarissimi. Difatti, se il Park sopra 6,500 immunizzazioni praticate in New York vide comparire eruzioni soltanto nel 3 °/₀ dei casi, ciò si spiega benissimo col fatto che in tali immunizzazioni si injettarono da 200 ad 800 unità di antitossina

300 ad 800 unità immunizzanti
di Heubner, in cui gli esante
14 p. c. dei casi, l'injezione pro
quantità di 1 cm. c. di siero. E lo stes
294 bambini immunizzati ebbe er
soltanto a ciascun bambino 300 uni
cm. c. di siero fabbricato dall' Istitut

alla stregua di questi fatti, che
causa principale non dall' antitossi
come tale; ed in prosieguo noi svilu
con altri fatti e con altre consid
avvicino le cause de' fenomeni pos

mente s' ingrossano in seguito al
quelle a scopo curativo; e la lo
e può accompagnarsi ad elevazio
altri fenomeni. Possono ingrossa
quanto quelli più prossimi al sito de
Così in due casi di Cnyrim, osserv
sul Meno in persona di due medi
gravità dei fenomeni consecutivi al
re in uno degli infermi ed al 7° ne
assolto il processo locale, —
generale benessere, e sopraggiu
dolori in diversi muscoli ed artic
le linfatiche sottomascellari, cerv
divennero molto dolorosi. Ciononc
2-3 giorni.
glandole linfatiche accompagna
Così, in un caso di sieroterap
un' eruzione 10 giorni dopo del
ni: la prima accompagnata
dopo che era improvvisamen
ed elevazione termica, una tum
profonde. Contemporaneamen
di diverse articolazioni.
1898, nel quale, al 6 giorn
piuttosto imponente, si osser

fin dai principio una tumefazione generale delle glandole linfatiche, che durò circa 10 giorni.

Anche Szontagh (1900) e Ssokolow (1898) hanno visto comparire ciascuno in un caso di sieroterapia l'ingrossamento delle glandole del collo in mezzo ad altri fenommi molesti. Ma tutti questi casi terminarono sempre con la più completa guarigione.

Nelle injezioni preventive poi l'ingrossamento delle glandole linfatiche è una rarità.

* * *

L'ingrossamento delle articolazioni suole anche esso far parte dei fenomeni più gravi che accompagnano talvolta la sieroterapia. Esso quindi comparisce puttosto tardivamente e può durare parecchi giorni; può essere più o meno cospicuo e più o meno doloroso, anzi può accompagnarsi a violenti dolori, così da imporre come una vera poliartrite acuta: ma però termina sempre con la risoluzione. Parecchie articolazioni possono esserre impegnate contemporaneamente: nel caso di Seibert, per es : lo furono quelle della mano, del gomito, dei malleoli, del ginocchio e della coscia. Nelle articolazioni, per altro, possono aversi semplici dolori, senza flogosi, e quindi senza tumefazione.

Ad ogni modo, le flogosi articolari sono uno dei fenomeni secondarii più rari della sieroterapia. Così, nei 483 casi di Cuno, esse comparvero 21 volte, vale a dire nel 4.3 %; e nei 2,637 casi di sieroterapia cui si riferisce l'inchiesta austriaca degli anni 1896 e 1897, non comparvero che 29 volte, il che equivale all' 1, 1 % dei casi.

Nelle injezioni preventive, infine, questo fenomeno non si osserva quasi mai.

* * *

Molto si è parlato dell' influenza del siero antidifterico *sui reni e sulla funzione renale*, ed al medesimo sono state attribuite nefrite, albuminuria, oliguria e perfino anuria con convulsioni uremiche e morte (caso di Guinon et Rontfilange, 1895). La nefrite e l'albuminuria anzi sono state uno dei rimproveri più acerbi, che si sono fatti alla sieroterapia.

Si è dimenticato però che fra le complicazioni oppure fra' postumi della difterite compaiono non di rado la nefrite e l'albuminuria, e quindi si sono attribuiti alle injezioni di siero gli effetti proprii del veleno difterico sull' apparato renale. Baginsky infatti ha osservato la nefrite nel 47 % dei casi di difterite, prima che s'introducesse in medicina la sieroterapia; Henoch nel 50 %; Springormm nel 75 %; von Noorden nel 78 %. Nei 9,581 ammalati di difterite che furono curati col

Aprile 1895 al Ma...

...ei casi; e propriamente

... 10.9 % dopo della injezi...

140 casi di sieroterapia, e

...sti casi non è affatto esa...

...e se non si fossero praticate

...revoli Baginsky, Vassey, C...

... altri, è precisamente che

si suole aggiungere per ...

...nosa sui reni; che ...

l'albuminuria nei difterici ...

...io che soleva essere nel peri...

il siero non solamente non det...

neppure quella preesistente, anzi

... addirittura impedisce che si ve...

...minuria nei difterici ...

...possegono sulla sieroterapia, ...

...ifterico non ha azione ...

... statistica raccolta per l'anno 18...

...che comprende 5,974 casi di ...

... 6 ospedali maggiori di Londra, ...

...l siero 2,182 infermi di difterite; quell...

Società Clinica di Londra, e che comprend...

dal Governo della Bosnia Erzegovina ...

... 1,047 casi; infine quella pubblicata d...

abbraccia 6,657 casi. Quest'ultima ...

...comprende molti casi gravissimi di difteri...

... a 5,000 unità immunizzanti di antitossi...

...isce a sieri di diversa provenienza, cioè ...

...altera... ...renali della sieroterapia sono state ...

...entali sull'uomo e sugli animali. ...

...ando col siero antidifterico sopra individ...

...nefrite cronica, hanno constatato che ...

...

Spronck [illegible] azione n[illegible] favorevole, [illegible] 24 [illegible] susseguenti alla [illegible]parsa dell' [illegible].

* * *

Negli in[illegible] preventive l'albuminuria non [illegible] Löhr, nella Clinica di Heubner, non [illegible] dannosa delle injezioni stesse sui reni neppure [illegible] di nefrite scarlattinosa emorragica grave. [illegible] non hanno osservato alterazioni dell' urina [illegible] animali sani, cui erano stati precedentemente injett[illegible] quantità sia di siero di cavallo normale, che di siero antidifter[illegible].

Certo, se [illegible] preventive si praticano su bambini ammalati di malattie diverse [illegible] differite, ma nel cui decorso può presentarsi l'albuminuria, [illegible] che alle injezioni stesse possa, in qualche caso isolato, tener diet[illegible] comparsa dell' albumina nell' urina. Così noi ci spieghiamo [illegible] transit[illegible] albuminuria notata dal Johannessen in uno fra 37 bambini della Clinica pediatrica di Christiania assoggettati alle injezioni preventive di siero antidifterico, i quali erano affetti tutti da malattie tuber[illegible], cutanee, o nervose, o da rachitide. Così ci rendiamo anche conto dell' albuminuria passeggera della durata di 3-4 giorni, osservata dal Thomas in 4 fra 136 bambini da lui immunizzati nell' ospedale dei piccoli bambini di New York: infatti trattavasi anche qui di bambini ammalati.

Sono poi interessanti le osservazioni fatte dall' Adams sopra 122 bambini ammalati assoggettati alle injezioni preventive, circa i possibili effetti dell' antitossina sul rene. L'Adams praticò in tutti questi bambini un esame accurato e completo dell' urina prima e dopo della injezione del siero. Orbene, in 21 casi riscontrò albuminuria prima e dopo della immunizzazione, senza alcuna modificazione di grado; in un caso, l'albuminuria riscontrata prima scomparve dopo l'injezione preventiva. In 12 casi esisteva scolo vaginale od uretrale, e quindi si trovò albumina e pus nell' urina, la quale diventò normale dopo la guarigione. In 2 casi di nefrite l'albumina fu riscontrata prima e dopo della immunizzazione. In uno di questi casi, che trovavasi all' ultimo stadio della nefrite parenchimatosa cronica (anasarca, edema polmonare), e che ricevette 250 unità immunizzanti, si notò un miglioramento considerevolissimo. In 23 casi di tubercolosi, l'albumina ed i cilindri jalini furono riscontrati prima e dopo dell' injezione. In un caso di febbre remittente, in un altro di osteo-

mielite, in un terzo di frattura, con albumina e cilindri nell' urina, n(fu notata alcuna modificazione dopo la somministrazione del siero.

A ragione conchiude l'Adams, che la dose immunizzante di antitossi difterica non ha azione nociva sui reni, neppure nei bambini ammalat

Finalmente, Heckel (1895), in cinque casi di sieroterapia ed in uno (sieroprofilassi, osservò peptonuria in non lieve quantità. Trattasi per della eliminazione fisiologica delle sostanze albuminoidi (fibrina) contenute nel siero e con esso introdotte nel circolo. Difatti, in quei sei individui, non si constatarono altri fenomeni morbosi.

* * *

I *fenomeni da parte del tubo gastrointestinale* sono molto rari e s riducono a poca cosa : nausea, vomito, sete intensa, diarrea o stitichezza Essi si sono visti insorgere, insieme ad altri fenomeni secondarii, sol tanto in qualche caso più grave di sieroterapia (casi citati di Morse, Szontagh, Ssokolow); più eccezionalmente in seguito ad injezioni profilattiche (casi di Johannessen, Krückmann, Rauschenbusch). Sono sempre fenomeni di breve durata ed a decorso favorevole.

* * *

Per la *milza*, é stata riferita una volta sola la sua tumefazione, nell inchiesta più volte citata sui risultati della sieroterapia negli ospeda della Germania (aprile 1895-marzo 1896). Altri dati sulla sua partecipazione ai fenomeni post-sieroterapici non esistono nella Letteratura.

* * *

I fenomeni più comuni da parte del *sistema nervoso* consistono i *dolori*, localizzati ora al punto dell' injezione, ora alle articolazioni c alle masse muscolari degli arti, e che sono stati designati da alcuni com dolori nevralgici, da altri come dolori di carattere reumatico. Ques dolori possono assurgere a grande intensità e complicarsi nel modo più svariato ad altri fenomeni post-sieroterapici, e specialmente ag esantemi con o senza febbre, alle tumefazioni articolari ed agli ingrossamenti delle glandole linfatiche. Essi insorgono ordinariamente fra 2° ed il 14° giorno dalla injezione, e sembra che nei casi più gravi loro comparsa sia più tardiva (casi di Lublinsky, Hryntschak). La lo durata parimenti è variabile da poche ore a parecchi giorni I dolo muscolari, per quanto spiacevoli, sono per lo più manifestazioni apire iche, che si dileguano rapidamente, non sorpassando le 24 o 48 ore

dolori nelle articolazioni invece costituiscono un fenomeno alquanto più grave e più persistente.

Le localizzazioni più frequenti dei dolori muscolari sono ai muscoli degli arti, ma essi possono affettare anche i muscoli del dorso. I dolori articolari poi possono colpire poche o molte articolazioni simultaneamente, ed una di quelle che non sogliono essere risparmiate, è l'articolazione del ginocchio.

I dolori, in genere, sono più frequenti in seguito alle injezioni curative, che in seguito alle injezioni preventive; ma nello insieme costituiscono un fenomeno raro. Così, Heubner, in 223 casi di sieroterapia, osservò dolori articolari, associati ad eruzioni cutanee, nell' 1 °/₀ degli infermi. Negli Ospedali di Londra, essi furono osservati nel 4.7 °/₀ dei casi. Il Piekema, in 1,758 casi di sieroterapia, li vide comparire 9 volte, vale a dire nel 0.5 °/₀ dei casi. Ed ancora meno frequentemente essi furonò osservati in Germania, in 9,581 casi di sieroterapia curati negli Ospedali (Dieudonné).

Quanto alla frequenza dei dolori articolari in seguito alle injezioni preventive, rammenteremo che il Coues, fra 50 bambini di tenera età immunizzati nel St. Mary's Infant Asylum di Boston, vide comparire in un solo un dolore all' articolazione del ginocchio che durò due giorni. Il Johannessen, fra 44 persone (di cui 37 bambini) immunizzate nella Clinica pediatrica di Christiania, ebbe in 11, fra il 3° e il 13° giorno dopo l'injezione, dolori articolari con cefalalgia e nausea. Ciò darebbe il quoziente del 25 °/₀; ma non bisogna dimenticare che qui si trattava di bambini ammalati per svariate malattie. Se si consultano invece le statistiche delle injezioni preventive fatte in individui perfettamente sani, — e la Statistica italiana qui unita ce ne da' una prova, — si trova che i dolori articolari e muscolari consecutivi alle injezioni stesse sono un fenomeno estremamente raro.

* * *

Oltre dei dolori, si sono osservati pure, nel campo del sistema nervoso, altri fenomeni di eccitamento, come irrequietezza, specialmente nei soggetti sensibili; susurro all' orecchio e vertigini; stimolo alla tosse; brividi di freddo, massimamente in precedenza di un'elevazione febbrile; prurito, anche indipendentemente dalle eruzioni cutanee; crampi delle estremità; disfagia. Come fenomeni di depressione poi si sono notate qualche volta, la stanchezza, la sonnolenza, la debolezza generale ed eccezionalmente il deliquio (casi di Morse, Cnyrim, Ssoskolow, Rauschenbusch.) Ma si tratta sempre di casi isolati e di fenomeni passeggeri, ai quali non si può annettere importanza.

Al siero antidifterico sono stati attribuiti anche dei fenomeni paralisi, e cioè paralisi dei muscoli della deglutizione; ed anzi Szonta nel caso più volte ricordato, avrebbe osservata perfino diplegia de arti inferiori, terminata però con la guarigione. Ma è da consider che queste osservazioni sono state fatte sempre in ammalati di difte assoggettati alla sieroterapia. Orbene è notorio che la difterite, per co suo, può produrre delle paralisi; le paralisi post-difteriche sono sem esistite, anche prima della sieroterapia. Se esse compaiono anche dc le injezioni di siero, ciò vuol dire che l'antitossina difterica non e' cap di impedirne lo sviluppo; e se nei difterici curati col siero esse sembra essere più frequenti, questo aumento è soltanto apparente, inquanto con la sieroterapia guarisce un maggior numero di quei casi gravi prima soccombevano all' intossicazione, e la paralisi quindi può manif tarsi in un buon numero di ammalati, ai quali la sieroterapia ha perme di sopravvivere a forme gravi di malattia. Del resto, i bambini tratt precocemente coll' antitossina presentano paralisi molto più raramei di quelli non trattati con tale rimedio (Goodall, Tonkin). Ed anche Mouravieff, che ha studiato sperimentalmente nelle cavie l'azione de tossina e della antitossina difterica sul sistema nervoso, ha visto che siero antidifterico diminuisce considerevolmente l'azione deleteria de tossina difterica sulla cellula nervosa, se viene injettato nei primi se giorni dopo l'injezione della tossina; mentre pare che non abbia effetto, una volta che sia trascorso questo periodo di tempo.

Di fenomeni paralitici in seguito alle injezioni preventive poi non esi altro esempio nella Letteratura, allo infuori di quello di Krückmann quale, avendo assoggettato sé stesso alla inoculazione profilattica, fu as lito in breve tempo da una sindrome violenta, (urticaria, prurito, febb oliguria), di cui fece parte anche la paralisi dei muscoli estensori de dita della mano sinistra (eglisiera fatta l'injezione verso la metà de superficie dorsale dell' antibraccio sinistro). Ma questo fenomeno, tutti gli altri, scomparve in poco più di 24 ore, cosicchè il gio appresso l'Autore potè riprendere le sue occupazioni.

Si può dunque conchiudere con perfetta sicurezza, che *il siero a difterico non produce affezioni nervose;* e che negli ammalati di di rite le paralisi, quando si verificano, non possono essere conside come un effetto delle injezioni di siero, ma debbono considerarsi un mente come l'effetto del veleno difterico.

* * *

Un cenno particolare meritano i fenomeni postsieroterapici relativ ***sangue*** ed all' *apparecchio cardiovascolare.*

Le possibili alterazioni del sangue sono state oggetto di ricerche sperimentali da parte di Billings, Ewing, Zagari e Calabrese, ed Orlandi.

Billings studiò comparativamente il sangue dei bambini difterici curati o non curati coll' antitossina, ed il sangue dei bambini sani assoggettatî ad injezioni profilattiche di siero, e conchiuse, che :

1° Nei difterici curati coll' antitossina ordinariamente non ha luogo alcuna diminuzione dei globuli rossi del sangue e della emoglobina, o, se ha luogo, è affatto insignificante; il siero antidifterico, inoltre, non sembra esercitare influenza sui leucociti;

2° Nelle persone sane, l'injezione dell' antitossina produce, solo nella metà dei casi, una diminuzione assai moderata dei corpuscoli rossi e del loro contenuto emoglobinico, ma non ha alcuna influenza sui leucociti;

3° Che la sieroterapia, pertanto, non esercita alcuna influenza dannosa sui globuli rossi del sangue, anzi sembra preservarli dalla degenerazione cui andrebbero incontro per effetto del veleno difterico.

Per contrario, Zagari e Calabrese avrebbero osservato senza eccezione, dietro l'injezione del siero andifterico (privo di acido fenico) una diminuzione dei globuli rossi e del loro contenuto emoglobinico. Ed anche Orlandi attribuisce al siero antidifterico un' azione emolitica, che si rivelerebbe con forte diminuzione dei globuli rossi e del valore emoglobinico, durevole per oltre 4 giorni dopo l'injezione.

Quanto ai leucociti, Ewing avrebbe trovato che, nei difterici non curati colla sieroterapia, il numero dei leucociti nel sangue cresce; mentre, dopo le injezioni, diminuisce. Ma egli osserva che questa diminuzione potrebbe essere anche apparente, cioè dovuta all' afflluire dei leucociti in determinati territorii capillari, per es : nel punto dell' injezione, come egli stesso ha constatato nei conigli prima infettati di difterite e poi sottoposti alle injezioni di siero. Ad ogni modo, Zagari e Calabrese hanno visto che un impoverimento del sangue in corpuscoli bianchi ha luogo anche quando si injetta siero di cavallo normale; per cui non è lecito attribuirlo all' antitossina difterica come tale.

Queste esperienze contraddittorie inducono a ritenere che le alterazioni del sangue per opera del siero antidifterico non sono nè un fatto assai spiccato, nè un fatto costante, e in ogni modo rappresentano un fenomeno fugace e privo di conseguenze pericolose.

* * *

Alla sieroterapia è stata infine addebitata un' azione sfavorevole sull' *apparecchio cardiovascolare*, la quale si rivelebbe con irregolarità e

più ancora con debolezza dell' azione cardiaca fino ad arrivare alla ve paralisi di cuore; con un polso ora celere (caso di Morse), ora len (caso di Tirard e Willcocks), ed ora piccolo fino a diventare impercettib (casi di Krückmann e Rauschenbusch) ; infine qualche volta anche c angina cordis (Krückmann).

Secondo l'Orlandi, il siero antidifterico produrrebbe (a differenza siero normale) grande irregolarità nella pressione e nel polso, con f quenti iposistolie ed asistolie.

Secondo il Variot, il quale studiò sui bambini dell' Ospedale Troi seau le modificazioni della temperatura e del polso consecutive a injezioni di siero antidifterico, i battiti cardiaci, dopo di queste, si fan più frequenti, ed il polso si accelera, ma poi spesso succede un rall tamento del polso ed una aritmia cardiaca.

Il Timmer, in 117 casi di sieroterapia, osservò 5 volte, dopo l'in zione, il collasso, che però ebbe esito favorevole. In una statistica 5,794 casi di difterite curati col siero, raccolta dall' « American Pediat Society », fu 3 volte addebitata a questo rimedio un' azione sfavorev sul cuore (paralisi). Nella statistica più volte citata degli ospedali tedes (9,581 casi di sieroterapia), la debolezza di cuore fu additata 8 volte qu effetto secondario della cura.

Ora, a parte la estrema rarità di queste osservazioni di fronte ai innumerevoli di sieroterapia, non bisogna neppure dimenticare l'azi propria della tossina difterica sul cuore. Mollard et Regaut, inve hanno dimostrato che l'intossicazione difterica porta costanteme dietro di sè alterazioni del muscolo cardiaco (fibre muscolari, vasi ec La tossina difterica danneggia direttamente e primitivamente il cu (Steysksal). Quest' azione del veleno sul cuore si svolge un certo ten dopo dell' avvelenamento, anzi dopo un lungo stadio di latenza (Rol ed anche dopo il decorso dell' infezione acuta possono sopravve disturbi funzionali da parte del cuore. Egli è così che nella intossicazi difterica, al cadere della pressione sanguigna per paralisi del cer vasomotorio, si collega immediatamente anche la paralisi di cuore quale, malgrado la respirazione artificiale, conduce rapidamente morte. Secondo il Barbier e l'Alquier, poi, la causa di morte più frequ nella difterite (50 % dei casi) è la trombosi del cuore destro, spe mente nelle infezioni gravi. La morte è brusca; preceduta talvolta pallore, cianosi, agitazione, angoscia. La tossina difterica, infine, produrre lesioni bulbari nel nucleo dello pneumagastrico, (Rocaz) anche queste possono essere causa di morte.

Il siero antidifterico, dunque, *per sè stesso non ha azione deprim sul cuore, non produce affezioni cardiache*; ma queste sono l'effetto p

e semplice del veleno difterico, effetto che il siero non è in grado di scongiurare. Se nei difterici curati con la sieroterapia noi vediamo sopraggiungere l'esito mortale per paralisi di cuore, vuol dire che si trattava di casi di intossicazione eccezionalmente grave, contro cui il siero non ha potuto esercitare che un' azione incompleta. Del resto, che l'antitossina difterica non abbia alcuna influenza sul cuore, lo si vede luminosamente nelle injezioni preventive, nelle quali non sono stati osservati mai fenomeni dispiacevoli da parte di quest' organo.

* * *

Se si dà ora uno sguardo sintetico e retrospettivo ai cosiddetti accidenti postsieroterapici, si vede che i più temuti fra essi, e cioè le affezioni del rene, del sistema nervoso e del cuore, non sussistono affatto; e che tutta la fenomenologia consecutiva alle injezioni di siero antidifterico si riduce ad eruzioni cutanee, a dolori muscolari ed articolari con eventuale tumefazione delle articolazioni ed ingrossamento delle glandole linfatiche; — fenomeni che possono variamente combinarsi fra loro, che possono o no accompagnarsi ad una moderata elevazione termica, ma che decorrono quasi sempre nel modo il più favorevole, il più benigno, e se anche eccezionalmente raggiungono una particolare intensità, finiscono pur sempre, in breve tempo, con la più completa guarigione, senza lasciarsi mai addietro conseguenze pericolose.

Gli stessi fenomeni, inoltre, non si verificano che in una piccola parte dei casi di sieroterapia, ed in una parte addirittura trascurabile dei casi di sieroprofilassi; per modo che *si può, senza esitazione, proclamare la innocuità assoluta tanto delle injezioni curative, quanto delle injezioni preventive*, e per queste ultime anzi si può aggiungere che si possono impunemente praticare anche in bambini di tenera età o che si trovino negli stadii più gravi delle più svariate malattie, pure impiegando dosi elevate di antitossina.

La innocuità delle injezioni preventive di siero antidifterico non è certo minore di quella della vaccinazione contro il vaiuolo, che pure è diventata un provvedimento obbligatorio negli Stati più civili; e l'effetto non ne è meno sicuro. Queste due preziose qualità del siero antidifterico come mezzo profilattico, — innocuità e sicurezza di azione, — furono riconosciute fin dai primordii della sieroprofilassi, e l'esperienza di un decennio le ha confermate.

Se nella letteratura medica sono registrati pochi casi di morte attribuiti alla sieroterapia, non ne è registrato uno solo attribuito alla sieroprofilassi. Ed anche per i primi, i quali avvennero tutti in ammalati di

difterite grave, ovvero in individui affetti da angina di natura non dif rica, ma egualmente grave, è tutt' altro che dimostrato che la mo fosse dovuta al siero antidifterico e non piuttosto alla infezione esisten Già per taluni di questi casi non può darsi un giudizio sicuro, n essendo stata fatta l'autopsia. Per altri poi fu accertata l'esistenza de nefrite o dimostrata probabile quella della scarlattina. E per il caso Langerhans, il quale menò più rumore di tutti (1896), di un bamb cioè morto improvvisamente dietro l'inoculazione di siero antidifteri all' autopsia si trovò che esisteva un forte linfatismo, il quale spieg benissimo la morte improvvisa. Un caso analogo fu osservato d Escherich in un bambino di 11 mesi, nel quale la morte avvenne po ore dopo l'injezione, e l'autopsia rivelò un cuore fortemente dilatato una glandola timo assai grossa ed iperemica.

Del resto, basta rammentare le gravi lesioni che la tossina differic capace di produrre sul miocardio, sui nuclei bulbari e via dicendo, essere guardinghi nell' attribuire al siero antidifterico degli effetti pe colosi, che assolutamente non gli spettano.

* * *

Sulle *cause dei fenomeni post-sieroterapici* si fecero specialmente primi tempi, le congetture le più svariate.

Alcuni li attribuirono non al siero, ma alle sostanze morbose ch producono nella difterite (Kurth); ed in favore di questa ipotesi semb rebbe stare il caso osservato da Schütze, di un eritema nodoso tip con tumefazioni articolari, in un ammalato di difterite non curato c la sieroterapia.

Altri, come Sevestre et Méry, Kortright ecc., emisero l'opinione ch fenomeni secondarii della sieroterapia si osservano non nella difte pura, ma nella difterite mista, e stanno in rapporto con la infezio streptococcica. Essi dunque sarebbero analoghi ai sintomi che possono generalmente osservare nelle infezioni streptococciche, indip dentemente dalle injezioni di siero. Quest'ultimo, tuttavia, ne favorirel lo sviluppo, aumentando, con la sua azione, la virulenza degli strep cocchi. Partendo da questo concetto, Sevestre et Méry dicono bisogna essere guardinghi nello impiego del siero in quei casi di di rite in cui l'esame batteriologico dimostra la presenza di streptococch numero assai preponderante; e ritengono addirittura controindic l'uso del siero nei casi in cui l'esame batteriologico dimostra la prese di streptococchi senza il bacillo di Löffler.

Altri Autori, come Fischer, attribuirono le eruzioni ecc. : ad inqui

mento del siero od a malattia del cavallo; ma questa ipotesi non tardò a mostrarsi destituita di ogni fondamento, quando si vide che i fenomeni secondarii compaiono anche con siero perfettamente sterile e proveniente da cavalli assolutamente sani.

Intanto si vennero osservando diversi fatti, i quali cominciarono ad instillar la convinzione che le cause dei fenomeni postsieroterapici, indipendentemente dalla parte che possono avervi l'infezione difterica per sè stessa e la sensibilità e disposizione individuale, si debbono essenzialmente ricercare nello stesso siero, e propriamente non nell' antitossina difterica che vi è contenuta, ma nel siero del sangue come tale.

Che nella produzione degli effetti secondarii della sieroterapia, la specie degli animali impiegati per fornire il siero abbia la sua parte, lo dimostra già l'osservazione di Kossel, che il siero di montone produce urticaria più spesso del siero di capra e di vacca. Il Dr Camara Pestana, Direttore del R. Istituto Batteriologico di Lisbona, poi, ha osservato che il siero antidifterico ricavato dall' asino, (ed in quell' Istituto si prepara appunto siero asinino), produce eruzioni cutanee molto più raramente del siero ottenuto dal cavallo.

Si vide poi che le eruzioni e gli altri effetti secondarii si hanno più frequentemente col siero di alcuni Istituti anzichè con quello di altri; — e che per uno stesso Istituto le diverse partite di siero producono fenomeni secondarii di diversa frequenza ed intensità; — ed infine, che il siero di alcuni cavalli produce eruzioni cutanee ecc. più spesso di quello di certi altri (Llorente, Park).

Si osservò ancora che la comparsa delle eruzioni è in rapporto non già con la quantità dell' antitossina, ma con la quantità del siero che si injetta; tanto vero che le eruzioni stesse e gli altri fenomeni secondarii si verificano più spesso coi sieri di basso valore immunizzante, anzichè con quelli di alto valore immunizzante, e più frequentemente nelle injezioni curative anzichè nelle injezioni preventive. Orbene, coi sieri di basso valore immunizzante, per inoculare una determinata dose di antitossina, fà mestieri injettare una quantità maggiore di liquido; e d'altra parte, le quantità di siero che si impiegano nelle injezioni curative, sono notevolmente maggiori di quelle che si adoperano nelle injezioni preventive.

Behring aveva già dimostrato che i fenomeni secondarii della sieroterapia non hanno nulla che fare con la stessa antitossina, bensì dipendono dal contenuto del siero del cavallo in particolari sostanze irritanti (« acria »). Ora, egli stesso mostrò che, eliminando l'azione di queste sostanze col ridurre al minimo possibile la quantità del siero che si

injetta, — ciò che si ottiene sia adoperando sieri di alto valore, ossia sc zioni molto concentrate di antitossina, sia adoperando siero antidiftei solido, — i fenomeni suddetti vengono a scomparire del tutto, o pei meno diventano assai rari e perdono notevolmente d'intensità.

Ma, oltre queste prove indirette della vera genesi dei fenomeni pc sieroterapici, si sono avute anche delle prove dirette, riproducer sperimentalmente i fenomeni stessi colle injezioni di siero di cava normale, ossia non assoggettato alla immunizzazione e quindi privo antitossina difterica.

Il Johannessen injettò a 22 persone un tale siero raccoltò con caut asettiche, filtrato in gran parte col filtro Chamberland e conservato ghiaccio. Fra le 22 persone trovavansi una donna adulta e 21 bambi di cui 4 erano tubercolosi certi e 2 sospetti. Egli injetto dosi di 15, 8, 6, 5 e 2 cm. c. Orbene :

a) 8 volte si ebbero, da 13 a 15 ore dopo l'injezione, elevazioni t miche fino a 38°7, le quali durarono da 2 a 12 ore, e furono accompagn in un caso da vomito ed in 4 da malessere;

b) 12 volte comparvero eruzioni cutanee, le quali anzi, in alcùni in vidui, si ripeterono più volte;

c) La persona adulta ebbe anche dolori articolari e malessere;

d) Una bambina di sei mesi, che però era ammalata di tubercol cutanea, ebbe, 17 giorni dopo dell' injezione, albuminuria;

e) Il ricambio materiale, misurato dalla quantità dell' azoto giorn mente introdotto ed eliminato, in alcuni individui subì un rallen mento.

Gli effetti sopradescritti furono più intensi col siero non filtrato; e mostrarono indipendenti dalla presenza od assenza dell' emoglobina i siero, e fino ad un certo punto anche dall' altezza della dose. Difatti b tavano già 2 cm. c. di siero per produrli.

Zagari e Calabrese studiarono comparativamente l'azione fisiolog del siero di cavallo normale e di quello antidifterico. Essi ottenne una leggera elevazione della temperatura, un rinforzo dell' itto cardia e del polso, un impoverimento del sangue in corpuscoli bianchi, ed un uomo sano perfino urticaria e dolori articolari, anche colle injezi di siero normale; per cui tali fenomeni non si debbono attribui all' antitossina difterica, bensì al siero per sè stesso. Inoltre è impo tante che neppure con le injezioni di siero normale essi osservaro alcuna influenza sui reni, tanto negli uomini e negli animali sani, quan nelle persone affette da nefrite; e soltanto nei conigli cui venivano inoc late grandi quantità di siero, essi videro svilupparsi processi infiamm torii nei reni.

Béclère, Chambon e Ménard, che pure hanno fatto degli studii sperimentali sugli accidenti post-sieroterapici, hanno dimostrato anch' essi che questi dipendono dal siero di cavallo per sè stesso, e soltanto ad esso si debbono imputare. Invero injettando sotto cute a vitelle il siero di diversi animali, essi videro replicatamente che il solo siero del cavallo dava luogo ai disturbi lamentati. Anche gli esantemi emorragici che sono stati qualche volta osservati in seguito alle injezioni di siero antidifterico, sono da attribuirsi al siero come tale. Difatti Landois e Ponfick hanno dimostrato che le injezioni di sangue o di siero sanguigno estraneo determinano una tendenza dell' organismo all' emorragia.

* * *

Da tutto ciò si deve conchiudere, che gli effetti secondarii della sieroterapia sono essenzialmente la conseguenza della introduzione, nell'organismo, di un siero estraneo come tale; laonde, *per eliminarli, fa' d'uopo ridurre al minimo possibile la quantità del liquido da injettare*, accrescendo nel tempo stesso il suo valore in unità immunizzanti, adunque injettando un' antitossina molto concentrata.

Questo scopo si raggiunge vuoi adoperando un siero di alto valore immunizzante, vuoi adoperando il siero solido, il quale, come vedemmo a suo tempo, è preferito dal Behring per ciò, che i sieri liquidi di alto valore immunizzante non sono sufficientemente conservabili, cioè perdono relativamente presto il loro valore antitossico.

Gli effetti secondarii si possono pure in gran parte eliminare, injettando siero di asino, anzichè di cavallo.

Sono stati anche proposti, allo stesso scopo, la filtrazione ed il riscaldamento del siero.

Secondo il Berg di New York (1898), il siero filtrato attraverso un filtro fino di porcellana produce soltanto un terzo delle eruzioni cutanee prodotte dal siero non filtrato o da quello filtrato attraverso un filtro grossolano. Ma il Dr William H. Park (1900), il quale ha studiato di proposito il modo di eliminare dai sieri antitossici le loro sostanze irritanti, ha conchiuso che la filtrazione dei sieri non ha influenza nel prevenire le eruzioni che seguono alla loro injezione; perchè, con la filtrazione, non si riesce a separare le antitossine da quelle globuline del sangue che producono le eruzioni. Da altra parte questo metodo non si può raccomandare, dopo gli esperimenti di De Martini e Cobbett, da cui risulta che il siero filtrato attraverso il filtro Chamberland può perdere una parte del suo valore antitossico.

Béclère, Chambon e Ménard (1896) scrissero che, per distiruggere

l'azione tossica del siero di cavallo e quindi eliminare i fenomeni postsieroterapici, basta sottoporre il siero, per 2 ore, ad una temperatura di 58° C.

Il Professore Spronck dell' Università di Utrecht ripetè le esperienze dei suddetti Autori, ed espose al 9° Congresso internazionale di Medicina di Madrid nell' anno 1898 i risultati dell sue osservazioni intorno all' influenza del riscaldamento del siero antidifterico sopra i fenomeni secondarii di questo. Egli sperimentò sul siero antidifterico raccolto dal cavallo in condizioni di asepsi assoluta, dopo circa 11 giorni dall' ultima injezione di tossina difterica. Questo siero, già distribuito nelle boccette, senza l'aggiunta di sostanze antisettiche, veniva riscaldato a bagnomaria per mezz' ora fino a 58° e per 20 minuti fra 59 e 59° 5. Orbene, il siero così trattato, mentre conserva perfettamente il suo potere antitossico, perderebbe, secondo lo Spronck, le sostanze capaci di produrre eruzioni cutanee ecc.; infatti, col suo uso, non si sarebbero quasi più verificati effetti secondarii dispiacevoli. Lo Spronck riferì gli esperimenti fattisi in proposito negli Ospedali di Amsterdam e di Harlem, dove, mentre nel 1895-1896, colle injezioni di siero non previamente riscaldato, si erano avuti effetti secondarii nel 20 °/₀ dei casi, nel 1897 invece, adoperando siero precedentemente riscaldato a 59° C., si sarebbero osservati effetti secondarii soltanto nel 5 °/₀ dei casi.

Le esperienze fattesi in Italia però non concordano, nei loro risultati, con quelle dello Spronck. Così il D[r] Mensi, adoperando siero antidifterico dell' Ufficio d'Igiene di Torino, sterilizzato con un calore assai più prolungato di quello che faceva il predetto Autore, vale a dire tenendolo per parecchie ore e per tre giorni di seguito a 55° C., non vide diminuire gli effetti postsieroterapici. Da altra parte, nei Laboratorii della Sanità pubblica presso il Ministero dell' Interno, si è visto che con la sterilizzazione frazionata del siero a 55°-60° C., mentre si assicura la migliore conservazione di esso e non si menoma affatto il suo potere antitossico, non si eliminano però gli effetti secondarii, i quali continuano a verificarsi come pei sieri addizionati di acido fenico, cloroformio, canfora, ecc.

Le speranze concepite da qualcuno, che i fenomeni post-sieroterapici potessero eliminarsi somministrando il siero per la via gastrica o rettale, anzichè per quella ipodermica, non si sono convalidate in pratica. Epperò, i *metodi più sicuri per eliminare i fenomeni stessi* consistono nell' impiego di sieri di alto valore immunizzante, ovvero del siero solido, od infine del siero di animali diversi dal cavallo, come per es.: quello di asino. La possibilità di riuscire in tale intento è di una grande importanza pratica; appunto perchè gli accidenti post-sierotera-

pici costituiscono la obbiezione più grave che si sia fatta alla sieroterapia ed alla sieroprofilassi della difterite. Orbene, noi abbiamo visto che anche questa obbiezione è priva di fondamento. I fenomeni post-sieroterapici non solamente sono benigni e di breve durata, non solamente sono scevri di ogni pericolo, per guisa che le injezioni di siero antidifterico debbono proclamarsi come una pratica assolutamente innocua; ma, appunto perchè sono dovuti al siero del cavallo come tale e non all' antitossina difterica, si possono facilmente evitare, con opportune cautele.

* * *

Ed allora, di tutti i rimproveri mossi alla sieroprofilassi, non ne rimane che uno solo serio, (comune, del resto, anche alla sieroterapia), e questo è *il prezzo ancora elevato del siero,* il quale non permette che la pratica della sieroterapia e più ancora quella della sieroprofilassi si diffondano e si generalizzino quanto è desiderabile. Noi, per altro, esaminammo digià le provvidenze necessarie per ovviare ad un tale inconveniente; e vedemmo come le medesime non possano attuarsi se non con l'intervento dei pubblici poteri, in conformità di quanto hanno giá fatto gli Stati più progrediti nel campo dell' Igiene sociale.

V

Le statistiche della sieroprofilassi della difterite in Italia e all' Estero, e le conclusioni che se ne possono trarre circa la efficacia e la innocuità di questo mezzo preventivo e circa la opportunità di renderlo obbligatorio in circostanze determinate.

Il decimo Congresso internazionale d'igiene e demografia di Parigi dell' anno 1900, pure riconoscendo che l'impiego preventivo delle injezioni di siero antidifterico ha dato sovente dei risultati soddisfacenti, sospese tuttavia di pronunziarsi in modo definitivo sul valore profilattico del siero stesso, in attesa che si raccogliessero in tutti i Paesi dei documenti dimostrativi in proposito; e nominò quindi una commissione con l'incarico di raccogliere tali documenti e di presentare al prossimo Congresso un rapporto sulla questione.

Una delle ragioni che motivarono un simile voto, dev' essere stata senza dubbio la mancanza in quell' epoca di estese statistiche, e specialmente di statistiche ufficiali, sulla sieroprofilassi della difterite. Per vero, mentre per la sieroterapia di questa malattia si possiede un ricchissimo

materiale statistico, anche di carattere ufficiale, non può dirsi altretta per la sieroprofilassi. Sono importanti, ad esempio, le statistiche risultati della sieroterapia della difterite negli ospedali della Germa raccolte e pubblicate a cura dell' Ufficio imperiale di sanità di Berlii così pure quelle raccolte in Austria a cura dell' Istituto sieroterap governativo di Vienna; quelle raccolte dai governi della Svizzera e Belgio; quelle raccolte dalla Commissione medica degli ospedali Londra; e quelle raccolte a cura di autorevoli corpi scientifici, co l'*American pediatric Society* di New York, e via dicendo. Sono numer infine le statistiche sulla sieroterapia della difterite pubblicate da au revoli direttori di cliniche, e da taluni Ufficii municipali d'igiene, co quello di New York.

Per la sieroprofilassi invece, per quanto sia a mia cognizione, ı sono apparse fino al 1902 altre statistiche ufficiali all' infuori di qu della Bosnia-Erzegovina per gli anni 1896 e 1897, e di quelle (Ufficio municipale d'igiene di New York, raccolte e pubblicate a c dei dottori H. M. Biggs e W. H. Park, per il periodo del 1° Gennaio 1! al 1° Gennaio 1900.

Del resto, la letteratura medica non registra che statistiche di caratt privato, per quanto pubblicate da persone autorevolissime.

Di fronte ad una tale scarsezza di materiale statistico ufficiale, ı sarà priva d'importanza la *statistica sui risultati della sieroprofilassi d difterite in Italia a tutto l'anno 1902, secondo le inchieste ordinate Ministero dell' Interno negli anni 1900, 1902 e 1903*; che io ho com lata e che pubblico qui appresso coll' autorizzazione della Direzi Generale della Sanità Pubblica. Parallelamente a questa, io ho ordin: con criterii uniformi, tutto il materiale statistico appartenente alle a Nazioni (Austria-Ungheria, Bosnia-Erzegovina, Francia, Germania, N vegia, Olanda, Russia, Inghilterra e Stati Uniti d'America), che potuto raccogliere nella Letteratura medica intorno alla sieroprofil della difterite. L'ordinamento che ho cercato di dare a tutto questo m riale statistico, è tale da mettere in evidenza anzitutto le circostanz cui fu applicata la sieroprofilassi, ed in secondo luogo gli effetti d injezioni preventive sull' individuo e sull' epidemia.

Quanto alle circostanze in cui fu applicata la sieroprofilassi, ho ‹ duto bene distinguere i dati relativi all' accidente epidemico per cu ricorse alle injezioni preventive, da quelli relativi agli individui im nizzati, e daquelli relativi al siero impiegato.

In ordine all' accidente epidemico, che motivò l'impiego delle i zioni preventive, era necessario conoscere anzitutto il gruppo di popı zione colpito dalla difterite (famiglie, scuole, collegi, ospedali, ec

l'estensione e gravità dell' epidemia prima delle injezioni; ed il modo come fu accertata, nei singoli casi, la natura della malattia, se cioè soltanto clinicamente, ovvero anche col sussidio dell' esame batteriologico.

Quanto agli individui immunizzati, era necessario conoscere il loro numero e la loro età; il grado in cui erano esposti al contagio difterico prima e dopo delle injezioni preventive; così pure se furono assoggettati ad una sola injezione, ovvero a più di una e con quale intervallo di tempo; infine se si trattó di un' applicazione libera per parte dei medici e delle famiglie, oppure di un provvedimento obbligatorio per disposizione dell' Autorità sanitaria.

Per il siero impiegato, era necessario conoscere l'Istituto di provenienza, e più ancora la dose media di antitossina injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti. Mi è sembrato pure opportuno conoscere se, in circostanze determinate, il siero per le injezioni preventive fosse stato fornito gratuitamente, e da quale Ente.

Per giudicare i risultati delle injezioni preventive, mi è parso opportuno distinguere gli effetti sull' individuo da quelli sull' epidemia, ossia sulla collettività.

Sull' individuo era necessario studiare l'efficacia della immunizzazione ed i fenomeni secondarii che accompagnarono le injezioni preventive nei singoli casi.

L'efficacia della immunizzazione emerge anzitutto dal numero degli individui immunizzati che hanno o no contratto la difterite (cifre assolute e cifre proporzionali a 100 immunizzati); in secondo luogo dalla durata della immunità, desunta, a sua volta, dal tempo trascorso fra la inoculazione profilattica e la comparsa della malattia; infine dal decorso ed esito avuto dalla difterite negli immunizzati (guarigione o morte). Il numero dei guariti e dei morti poi fu rapportato a 100 immunizzati colpiti dalla difterite, onde avere cifre comparabili. Infine, per l'esito letale, fu tenuto anche conto delle cause speciali che eventualmente poterono contribuirvi, indipendentemente dalla infezione difterica sopraggiunta dopo della immunizzazione.

Per i fenomeni susseguenti alle injezioni preventive, si è tenuto conto del numero degli individui in cui essi si verificarono, e della natura e decorso dei fenomeni stessi.

Da ultimo, per giudicare gli effetti delle injezioni preventive sull' epidemia considerata nel suo complesso, si è cercato di conoscere l'andamento di ciascun episodio epidemico posteriormente alle injezioni, tenendo di mira particolarmente l'estensione e la gravità dell' epidemia nel gruppo delle persone non immunizzate, in paragone di quello delle immunizzate.

·rdinato con questi criterii tutto il materiale statistic *·sposizione*, e cioè tanto quello raccolto con tre inchies ·tana, quanto quello che ho potuto spigolare nella Lette ·anno 1902, io credo di avere ottenuto dei dati copiosi e ·itati ci permettono di dare un giudizio sicuro sul valore ·atterico dal punto di vista della profilassi.

* * *

·a statistica italiana, qui unita, abbraccia 14,697 casi ·sse, le statistiche estere, che mi è stato dato di raccogliere ·mplessivamente 60,345 casi, così ripartiti : 1889 per l'A[illegible] [illegible] 5,034 per la Bosnia-Erzegovina; 35,039 per la Francia [illegible]mania; 51 per la Norvegia; 72 per l'Olanda: 8,159 p[illegible] [illegible] 9 per l'Inghilterra e gli Stati Uniti d'America : nell' ·mplesso di 75,042 casi, cifra punto disprezzabile, e ce [illegible] ·mettere di trarre delle conclusioni attendibili, e tanto [illegible] essa figurano 34,350 casi già raccolti e vagliati dal [illegible] [illegible] ·ggetto di communicazione alla Società pediatrica [illegible] casi raccolti e vagliati dal professore Schabad di Piet[illegible] [illegible] a riflettere che questi dati furono rilevati in molti [illegible] in Italia in ben 354 Comuni; per un periodo di t[illegible] [illegible] al 1902, e da un gran numero di osservatori. [illegible] finali di tali statistiche saranno concordi nelle div[illegible] [illegible] ·ranno senza dubbio un grande valore.

* * *

[illegible] della sieroprofilassi è proprio così. In be[illegible] [illegible] ·concordemente, che *il numero delle persone assogget* [illegible] *quali sfuggirono alla infezione difterica*, [illegible] *del 98 per 100 circa*, come emerge [illegible]

[illegible]

[illegible]	98
[illegible] Ungheria	98
[illegible]	98
[illegible]	97
[illegible]	96
[illegible]	93
[illegible]	98
[illegible]	97
[illegible]terra e Stati Uniti d'America	99

Adunque le injezioni preventive, fatte a tempo ed in dose sufficiente, salvano dalla difterite ben 98 persone su 100 inoculate: una prova più brillante dell' efficacia di questo metodo profilattico non si potrebbe desiderare. Neppure la vaccinazione jenneriana vanta, nelle prime vaccinazioni, risultati così concordi e così lusinghieri.

Questa cifra ha tanto maggior valore, se si considera che siffatti risultati si sono ottenuti adoperando siero antidifterico delle più diverse provenienze, nelle dosi le più svariate, e nelle condizioni epidemiologiche ed individuali le più differenti.

Senza fare un' analisi minuta delle diverse statistiche, qui basterà ricordare che le injezioni preventive sono state fatte ai gruppi di popolazione più svariati, che però avevano tutti di comune la condizione dello affollamento e quindi della grande esposizione dei singoli individui al contagio: famiglie numerose e per lo più povere, viventi in abitazioni anguste, dove ogni isolamento spesso era impossibile; scuole, convitti, asili più o meno popolosi, visitati una o più volte dalla difterite, dove non sempre fu possibile isolare convenientemente gli infermi, e che anzi rimasero per lo più aperti e seguitarono a funzionare durante e dopo le injezioni preventive; infine ospedali infantili, cliniche pediatriche, asili di lattanti, una o più volte colpiti dalla malattia, dove erano ricoverati bambini anche di tenera età, affetti dalle malattie le più svariate, sieno malattie comuni, sieno malattie infettive, e fra queste anche talune che, per loro natura, sogliono frequentemente complicarsi con la difterite, vogliamo dire il morbillo e la scarlattina. Basta infatti scorrere le unite statistiche, per vedere che la sieroprofilassi fu applicata con risultati eccellenti anche sopra un gran numero di morbillosi e di scarlattinosi.

'E anche importante considerare, che l'*esposizione al contagio difterico prima e dopo delle injezioni preventive*, se per molti casi si può soltanto presumere dalle condizioni sociali in cui vivevano gli individui immunizzati, per parecchi alti invece fu dimostrata in modo irrefragabile dallo esame batteriologico, o da talune condizioni di fatto di una evidenza straordinaria

Sono quanto mai istruttive, sotto tale riguardo, le osservazioni di Netter, il quale, sopra 502 bambini immunizzati, potè in 150 dimostrare nella gola la presenza del bacillo di Löffler; dello stesso Netter e di Bourges che, in 22 bambini immunizzati, riscontrarono in tutti il bacillo medesimo; di Löhr, che su 100 bambini preventivamente inoculati nella Clinica di Heubner, dimostrò in 24 la presenza del bacillo difterico nella bocca; di Johannessen, il quale, su 37 bambini immunizzati nella Clinica pediatrica di Christiania, ebbe un identico reperto in 5 di essi;

Morrill F. Gordon, il quale, su 290 bambini preventivamente in
nell' ospedale dei bambini di Boston, riscontrò nel 7.5 % di
bacillo della difterite; infine di J. Allan, il quale, sopra 60 ba
immunizzati in un collegio colpito dalla difterite, trovò il
specifico nella gola di 27 di essi, che avevano tutte le apparenze
sanità.

Non vi può essere dubbio che tutti questi individui fossero espo
grado più alto al contagio difterico, specialmente se si considera
bacillo rinvenuto nella loro bocca si mostrò parecchie volte do
virulenza sugli animali; ed i casi di questo genere costring
silenzio gli avversarii della sieroprofilassi, i quali sostengono
molti casi, se gli inoculati non contraggono la malattia, egli è
non si sono sufficientemente esposti al contagio.

Ma un valore dimostrativo non minore per ciò che sia gra
esposizione degli individui inoculati, al contagio, lo hanno cert
ciali condizioni di fatto, in cui gli individui immunizzati trov
prima e dopo delle injezioni. Sono eloquenti gli esempii di ba
ospitalizzati in una stessa sala con difterici, per un semplice so
di difterite non confermato poi dall' esame batteriologico,
rimasero tuttavia immuni grazie alla injezione preventiva; e
pure gli esempii di bambini che furono ricoverati nella med
sala con difterici, per mancanza di locali speciali, essendo essi
affetti da altre malattie, e che cionostante non contrassero la dif
mercè la injezione preventiva. Nè meno eloquenti sono gli es
di bambini immunizzati, che non solamente convissero coi di
nella propria famiglia, prima e dopo della immunizzazione, r
divisero ancora i trastulli, e dormirono perfino nel medesimo le
del pari gli esempii di bambini lattanti, che seguitarono a po
dalla madre colpita dalla difterite, senza infettarsi, grazie alla p
zione acquisita con la vaccinazione.

Infine è quanto mai istruttivo il caso accaduto in Sambuca (Prov
di Girgenti) di un bambino, figliuolo del medico condotto, il qua
mise in bocca l'abbassalingua, di cui il padre si era servito poco t
prima per esaminare la gola di una bambina difterica; e che assogg
immediatamente dal padre stesso alla inoculazione preventiva, s
alla infezione.

* * *

Un' altra circostanza di molto valore per potere apprezzare debitam
l'efficacia delle injezioni preventive quale risulta della unite Statist
si è che, *nella grandissima maggioranza dei casi, fu praticata una inje*

sola, e che, con tutto ciò, circa il 98 % degli inoculati non contrassero la malattia. Per vero, le inoculazioni profilattiche non furono ripetute più più di una volta che in un numero limitato di casi, e principalmente in Ospedali infantili e Cliniche pediatriche dove si volle sradicare una difterite ostinatamente endemica, non solamente coll' inoculare preventivamente tutti i bambini nuovi che venivano ricoverati, da qualunque malattia essi fossero affetti, ma anche col ripetere sistematicamente le injezioni stesse in tutti i bambini degenti, ogni 3 o 4 settimane, e cioè dopo quel periodo di tempo che rappresenta la durata ordinaria della immunità conferita dal siero antidifterico.

Ciò costituisce anche una prova del fatto che, per le esigenze ordinarie della profilassi, basta ordinariamente una injezione sola; e questa circostanza è di un alto valore pratico nei riguardi della spesa, se si tien conto del prezzo ancora elevato del siero.

* * *

Da due altri punti di vista va giudicata l'efficacia delle injezioni preventive, quale emerge dalle statistiche : cioè da quello della *durata della immunità*, e da quello dell' *andamento e decorso della difterite negli immunizzati.*

Per ciò che sia la *durata*, bisogna distinguere la durata dell' immunità reale, assolutamente e scientificamente parlando, da quella che ci rivela la pratica, nella grande maggioranza dei casi. Non vi ha dubbio che la immunità reale si estende dal 2° al 21° o 28° giorno della injezione; ma non si può disconoscere che in un grandissimo numero di individui l'immunità si è rivelata di una durata molto maggiore di questa, giacchè la difterite è sopraggiunta dopo 2, 3 mesi e più; nè si può dire che tutti questi individui fino a quel momento non si fossero esposti al contagio, perchè un' analisi rigorosa dei singoli casi dimostra spesso il contrario. La protezione vaccinale conferita dal siero antidifterico dunque può effettivamente durare anche più di 4 settimane.

Se poi, in un certo numero di individui immunizzati, è sopraggiunta la difterite anche pochi giorni dopo della inoculazione nonostante che si sia injettata una dose sufficiente di antitossina, vuol dire che, con tutta probabilità, in questi individui l'infezione si trovava già nello stadio di incubazione.

Non si può escludere, per altro, che alcuni insuccessi della immunizzazione registrati nelle statistiche sieno dovuti alla dose insufficiente di antitossina injettata. *Sembra infatti che la dose utile si aggiri fra le 300 e le 500 unità immunizzanti;* e ad ogni modo egli sarà prudente,

vista la innocuità del siero antidifterico, di attenersi sempre all dosi alte.

* * *

Il decorso della difterite negli immunizzati ha rivelato i caratteri d una estrema mitezza e benignità. Si è trattato per lo più di form leggere, sovente apirettiche, con rapida caduta delle pseudomembrane e che non di rado guarirono anche senza della sieroterapia. La mort fu un esito raro. Così, nella statistica Italiana, su 100 immunizzati colpiti dalla difterite guarirono 91, e morirono 9. In Austria-Ungheria, guarirono 92.59, e morirono 7.41. In Germania, guarirono 96.15, e morirono 3.85. In Inghilterra e negli Stati Uniti di America guarirono 93.8, e morirono 6.20. La Russia ha dato il 13.60 % di morti, ma è a notare che nella statistica di questa Nazione figura un largo gruppo di scarlatinosi.

Se dunque l'injezione preventiva non impedisce qualche volta la comparsa della difterite, attenua per lo meno la virulenza dell' infezione e n abbrevia il decorso, precisamente come succede nella vaccinazione contro il vaiuolo.

* * *

Se dagli effeti sull' individuo passiamo a studiare quelli sulla colletti vità, ossia se esaminiamo l'influenza che le injezioni preventive hann avuto su' singoli episodii epidemici per i quali furono applicate, egli facile rilevare dalle unite statistiche la benefica azione della sieroprofi lassi anche sotto questo punto di vista. Esse infatti ci mostrano che sempre quando le immunizzazioni furono eseguite prontamente e s vasta scala, così da rendere refrattarii tutti gli individui più soggetti a contagio, le epidemie non tardarono ad arrestarsi, e spesso cessaron con una rapidità meravigliosa. E sono numerosi gli esempii di scompars completa della difterite nel gruppo di popolazione immunizzato, mentr essa seguitò a manifestarsi in casi sporadici od in forma epidemica ne gruppo di popolazione non immunizzato. Sono quanto mai istruttive, a tale proposito, le osservazioni di Netter, il quale, mentre constatò soltanto 13 casi di difterite sopra 502 bambini immunizzati, appartenent a famiglie in cui si era verificato un caso di malattia, ne osservò invece 8 in un altro gruppo di 491 bambini, pure appartenenti a famiglie colpi dalla difterite, ma che non erano stati assoggettati alla immunizzazion La morbilità dunque fu del 2.59 % nel primo gruppo, e del 17.7 % n secondo gruppo, pure essendo uguale il grado di esposizione al contagi Inoltre, mentre dei 13 colpiti del primo gruppo guarirono tutti, esse

dosi trattato di forme morbose leggere; negli 87 colpiti del secondo gruppo invece si ebbero 38 forme gravi, delle quali ben 18 terminarono con la morte. L'eloquenza di queste cifre non ha bisogno di commenti.

Sono pure degne di nota le osservazioni di Melenfeld sugli scarlatinosi. Mentre sopra 149 scarlatinosi non immunizzati egli vide comparire la difterite in 45, ossia nel 23,5 %; in 163 scarlatinosi assoggettati alla immunizzazione egli vide sopraggiungere la difterite soltanto in 22, ossia nel 13,5 %.

Ed anche molto importante è l'osservazione fattasi nella Clinica pediatrica di Heubner a Berlino, dove cioè, essendosi sospese a titolo di esperimento, nel 1897, le immunizzazioni sistematiche che si praticavano fin dal principio del 1896 a tutti bambini accolti nell'Ospedale, e colle quali si era riusciti a sradicare la difterite divenuta endemica nella clinica stessa, non tardarono ad osservarsi nuovi casi di difterite; ma appena riprese le immunizzazioni, la malattia prontamente scomparve di nuovo dall' Ospedale.

L'efficacia delle injezioni preventive sulle epidemie è stata più specialmente palese, quando esse furono applicate in epidemie confermate dall' esame batteriologico, e che colpirono gruppi di popolazione viventi nelle condizioni più propizie allo attecchimento e alla diffusione del contagio, come pure in epidemie che avevano assunto una notevole estensione e gravità. Le statistiche qui unite sono ricche di esempii in proposito, specialmente in ordine alla profilassi di famiglia nella popolazione povera delle campagne, ovvero nelle case operaie delle Città. — Per esempio, sono splendidi i risultati ottenuti colle injezioni preventive nel limitare la diffusione della difterite nelle case operaie fittamente popolate (« tenement houses ») di New York.

Infine, un vantaggio immenso della sieroprofilassi, quando è stata applicata a certe determinate collettività umane, come scuole, convitti, caserme, ospedali di bambini, ospizii di bambini, asili di lattanti e via dicendo, è stato quello di permettere il regolare funzionamento di queste istituzioni, il quale sarebbe stato profondamente perturbato, qualora la profilassi della difterite avesse dovuto eseguirsi coi soli mezzi generali dell' isolamento e delle desinfezioni.

Sono numerosi, infatti, nelle unite Statistiche, gli esempii di scuole, convitti, ospizii, ospedali ecc., i quali non si chiusero in seguito alla comparsa della difterite fra gli alunni o frà ricoverati, ma rimasero aperti e con utile risultato, cioè con la scomparsa dell' epidemia, a condizione che tutti i fanciulli ivi accolti fossero sottoposti, come difatti lo furono, alla immunizzazione. In casi di questo genere la sieroprofilassi diventa un provvedimento d'importanza sociale. Difatti, se la chiusura

dalla difterite sarebbe dann
perchè lo interromperebbe e
ierebbe il contagio nella pop
sarebbe un male anche maggi
sterebbe lo scopo di tali istituzio
blica.
de riguardo è quello descrittoci
Hospital di Boston. Questo osped
difterite, era già stato chiuso e ra
volte, quando nel Gennaio 1895 vico
Ebbene si sollevò anche allora la qu
iersi e disinfettarsi per la quarta vol
partito di assoggettare alla immuniz
anto i bambini ivi degenti, nonchè tu
posteriormente; ed i casi di malattia ces

si dalle injezioni profilattiche effetti im
difteriche, è condizione indispensabile
pplicate nella più vasta scala, per guisa
individui soggetti alla infezione, e più s
nciulli fino al 15° anno di età, i quali s
a suscettivi. Bisogna, insomma, fare colla di
l vajuolo: la più estesa vaccinazione possib
un grave ostacolo, quello della spesa, il qual
vaccinazione jenneriana, sia per il minor costo d
per l'intervento diretto dei pubblici poteri in qu
di pubblica profilassi: il quale ha fatto sì che il
è stato ben regolato nei riguardi sanitarii, è div
ente gratuito per le popolazioni. E l'effetto ne è st
quasi scomparso nelle Nazioni più civili. Per le va
eriche invece noi siamo ancora ben lontani da qu
dare uno sguardo alle unite Statistiche per vedere qua
insieme, i casi di somministrazione gratuita del sier
tico, per parte delle Autorità Governative o Municipali
di filantropici sodalizii. E per dippiù la legislazione
siero antidifterico a scopo preventivo, come vedrem
ncora quasi tutta da formare.

* * *

timo dat, importantissimo, che si rileva dalle statistiche
inne … iniezioni preventive. Anche in questo p

le statistiche di tutte le Nazioni sono concordi. I cosiddetti accidenti post-sieroterapici o fenomeni secondarii sono stati dappertutto rari, benigni e transitorii, così da far luogo in breve tempo al più completo benessere. Non vi è caso che essi siensi lasciato addietro delle conseguenze permanenti, o che abbiano messo in pericolo la vita. — Noi abbiamo già studiato minutamente questo argomento nel Capitolo IV, e qui non intendiamo ritornarvi sopra. — Aggiungeremo solo che la innocuità delle injezioni preventive non solamente è stata constatata da tutti gli osservatori e riconosciuta dai più autorevoli Corpi scientifici, ma è stata riconosciuta anche in documenti ufficiali, ossia da parte dei Governi che ne hanno raccomandato l'uso. In Germania, per esempio, i Governi dell' Alsazia-Lorena e dei Granducati di Baden e di Meklemburg-Schwerin proclamarono la innocuità delle injezioni preventive fin dal 1894, nel raccomandarne l'uso a' medici distrettuali.

I fenomeni secondarii che accompagnano le vaccinazioni antidifteriche, sono molto più rari ed insignificanti di quelli che susseguono alla vaccinazione contro il vajuolo. In quest' ultima infatti noi abbiamo un tipo ed un ciclo costante di fenomeni morbosi, locali e generali, obbiettivi, e subbiettivi, che sono per lo più benigni, ma che possono eccezionalmente raggiungere un grado molesto ed inquietante, se non pericoloso. Eppure nessuno più ne parla, nessuno ne fà caso, perchè la vaccinazione jenneriana è entrata oramai nella coscienza pubblica, massimamente in guegli Stati dove, provvidamente, essa è divenuta una misura obbligatoria.

* * *

Di fronte ai due fatti indiscutibili, della efficacia e della innocuità delle injezioni preventive di siero antidifterico, reca davvero meraviglia come in circa un decennio dacchè il siero antidifterico è entrato nel dominio della medicina, gli Stati più progrediti non le abbiano rese obbligatorie nella loro legislazione sanitaria, almeno per circostanze determinate. La maggior parte dei Governi si sono limitati a raccomandare l'impiego delle injezioni profilattiche, proclamandone l'utilità e l'innocuità; ma hanno voluto che i medici le praticassero col libero consenso delle famiglie, adoperando verso di queste tutte le vie della persuasione. E così è avvenuto che la sieroprofilassi, abbandonata alla iniziativa dei medici ed alla volontà delle famiglie, ha guadagnato in dieci anni molto meno terreno della sieroterapia. I pregiudizii ed i timori infondati sugli accidenti post-sieroterapici, ed il costo elevato del siero hanno fatto il resto.

In questo stato di cose torna certamente a lode dell' Italia il possedere nella propria legge sanitaria del 22 Dicembre 1888 e nella legge comu-

rinvenire alcuna disposizione analoga. E per conseguenza ne debbo conchiudere che, in materia di sieroprofilassi obbligatoria della difterite, l'Italia è stata, finora, quella che si è spinta più avanti delle altre Nazioni. Infatti, le disposizioni vigenti in Italia mettono in grado l'Autorità sanitaria di rendere obbligatorio, occorrendo, il provvedimento delle injezioni preventive non solamente pei medici, ma anche per il pubblico, il quale, sottraendosi a tale obbligo, va incontro a determinate penalità.

Sarebbe tuttavia desiderabile, nell' interesse della profilassi, *che*, come si è fatto per il vaiuolo, anche per la difterite *si sancisse in ogni Nazione civile l'obbligo della vaccinazione antidifterica con disposizioni legislative speciali*, lasciando al criterio dell' Autorità sanitaria il determinare i casi in cui si debba far ricorso alle injezioni preventive, e la misura od estensione in cui si debba applicarle.

A questo concetto ispiravasi, il voto emesso dalla Società di medicina pratica di Torino nella seduta del 13 Aprile 1898 (*Rivista d'igiene e sanità pubblica*, 1898, p. 376) : voto che qui cade in acconcio di riportare :

« La Società di medicina pratica, considerando :

« Che la Legge sanitaria (22 Dicembre 1888), mentre ha provvisto perchè con speciale regolamento si rendesse obbligatoria la vaccinazione e rivaccinazione antivaiolosa, non poteva provvedere, date le cognizioni scientifiche dell' epoca in cui fu promulgata, ad identiche disposizioni profilattiche contro l'infezione difterica;

« Che, come per il vaiuolo si è potuto, per lunga esperienza, constatare l'utilità delle vaccinazioni, così anche, per ripetute constatazioni di fatto, che vanno sempre aumentando, le vaccinazioni col siero antidifterico si sono dimostrate il più sicuro mezzo per impedire la diffusione della difterite;

« Si fa' iniziatrice presso le Società consorelle di Torino, perchè, d'accordo con essa, si stabiliscano le norme opportune per un' agitazione tra le Società mediche italiane, affinchè, ove del caso, si inoltri un voto collettivo presso il Parlamento italiano, per ottenere che *un' apposita legge renda obbligatorie le vaccinazioni antidifteriche nelle famiglie, nelle scuole, negli istituti pubblici (ospedali, collegi, ecc.), in cui si fosse manifestato qualche caso di difterite.* »

CONCLUSIONI

I

Sarà certamente utile la propaganda a favore della sieroprofilassi d difterite fatta dalle persone più competenti, per mezzo della stan delle conferenze e via dicendo, ed instillata alle famiglie dalla pa autorevole del medico; ma essa sola non può bastare per fare gua gnar terreno a questa preziosa risorsa preventiva contro una d malattie infettive più micidiali.

A me sembra che la questione oramai sia abbastanza matura potere invocare l'intervento dello Stato. L'efficacia indiscutibile e innocuità assoluta delle injezioni preventive danno il diritto di vedo rese obbligatorie per legge, almeno nei casi in cui l'Autorità sanitaria ritenga necessario.

E si può ritenere che, qualora ciò accadesse, il compito del med sarebbe di molto agevolato dalla persuasione che il popolo ha già, Paesi più civili, della utilità delle vaccinazioni contro il vaiuolo.

II

Bisogna però, di pari passo con queste provvidenze legislative, rego convenientemente anche la questione economica; considerando ch prezzo del siero è ancora troppo elevato, e tenendo bene a mente non è possibile imporre coattivamente le injezioni preventive di si antidifterico, senza renderle completamente gratuite, come si è fatto la vaccinazione jenneriana.

III

Oltre a ciò, sara' mestieri aumentare, più di quanto si è fatto finora produzione e la diffusione del siero antidifterico, — che però deve ri nere sempre sotto il più rigoroso controllo dell' Autorità sanitaria per modo da averlo disponibile in ogni tempo ed in qualsiasi centro popolazione. Ed occorrerà pure dare più ampio sviluppo ai servizi diagnosi batteriologica gratuita della difterite, nell' interesse tanto d profilassi di famiglia, quanto della profilassi scolastica ed ospitaliera.

IV

Bisogna, per altro, non esigere dalla sieroprofilassi più di quello essa può dare, e quindi non ridurre tutta la profilassi della differit

solo impiego delle injezioni preventive, ma sarà mestieri integrar queste ultime, in ogni caso, colle misure generali di isolamento e disinfezione, per quanto sia possibile applicarle.

V

Infine, bisogna tener presente che la sieroprofilassi nei sani non si deve scompagnare dalla sieroterapia negli ammalati di difterite. Difatti, poiché il siero applicato per tempo arresta rapidamente e circoscrive il processo locale della difterite ed abbrevia positivamente la durata della malattia, affrettando il distacco e la espulsione delle pseudomembrane, così esso, naturalmente, diminuisce le probabilità della diffusione della malattia ad altri individui, contribuendo alla eliminazione dei focolai di contagio.

Adunque, anche sotto questo punto di vista, il siers antidifterico ha un valore profilattico indiscutibile.

Roma, 30 Giugno 1903.

CONCLUSIONS.

I

Il sera certainement utile qu'une propagande en faveur de la séroprophylaxie de la diphtérie soit faite par les personnes plus compétentes, au moyen de la presse, de conférences, etc., ainsi que dans les familles par la parole influente du médecin. Mais tout cela ne peut suffire pour faire développer cette précieuse ressource préventive contre une des maladies infectieuses les plus malignes.

Il me semble que la question est déjà suffisamment mûre pour pouvoir invoquer l'intervention de l'État.

L'efficacité indiscutable et l'innocuité absolue des injections préventives justifient qu'elles soient rendues obligatoires par la loi, au moins dans les cas où l'autorité sanitaire le reconnaît nécessaire.

La mission du médecin — dans cette éventualité — serait beaucoup facilitée par la conviction que le peuple a déjà, dans les pays plus civilisés, de l'utilité de la vaccination contre la variole.

II

Il faut, du reste, parallèlement aux mesures législatives, régler convenablement aussi la question économique, considérant que le prix

sérum est encore trop élevé et en tenant bien compte qu'il n'est pas possible d'imposer coactivement les injections préventives du sérum antidiphtérique, sans les rendre complètement gratuites, comme on a fait pour la vaccination jennérienne.

III

Outre cela, il faut augmenter, plus qu'on ne l'a fait jusqu'à présent, la production et la diffusion du sérum antidiphtérique, — qui pourtant doivent rester toujours sous le plus rigoureux contrôle de l'autorité sanitaire, — de façon à l'avoir disponible en tout temps et en quelque centre de population que ce soit.

Il faut aussi donner un plus grand développement aux services de diagnostic bactériologique gratuit de la diphtérie, tant dans l'intérêt de la prophylaxie au sein des familles que dans celui de la prophylaxie scolaire et hospitalière.

IV

Il est nécessaire, du reste, de ne pas exiger de la séroprophylaxie plus qu'elle ne peut donner et, par conséquent, de ne pas limiter toute la prophylaxie de la diphtérie au seul emploi des injections préventives; mais il faudra aider et compléter ces dernières en tout cas, autant que possible, par les mesures générales d'isolement et de désinfection. Enfin, il faut se pénétrer de ce que, simultanément à la séroprophylaxie chez les sujets sains, il est nécessaire d'appliquer la sérothérapie aux individus atteints de diphtérie.

En effet, le sérum, administré à temps, enraye bientôt la marche du développement local de la diphtérie et abrège positivement la durée de la maladie, rend plus rapide le détachement et l'expulsion des pseudo-membranes, et ainsi, naturellement, diminue la probabilité de l'extension de la maladie à d'autres individus, contribuant à l'élimination des foyers de contagion.

Par conséquent, aussi à ce point de vue, le sérum antidiphtérique a une valeur prophylactique indiscutable.

11142

BIBLIOGRAFIA.

A

AASER (P.). — Zur Frage der Bedeutung des Auftretens der Löffler'schen Diphtheriebacillen bei scheinbar gesunden Menschen. (Centralbl. f. Bakter. u. Parasitenk., 1895, XVII, p. 65.)

— Om serumterapi ved Difteri. (Centralbl., ecc., 1896, XX, p. 343.)

— Hvor laenge bevarer Difteriserumet sine antitoxiske Egenskaber. (Centralbl., ecc., 1896, XX, p. 344.)

— Erfahrungen über die Wirkung des Heilserums in der Behandlung der Diphterie. (Centralbl., 1897, XXII, p. 711.)

ABBA (Fr.). — Ueber die Dauer des toxischen und antitoxischen Vermögens beim Diphtherietoxin- und Antitoxin. (Centralbl., 1898, XXIII, p. 934.)

ABEL (Rudolf). — Beitrag zur Frage von der Lebensdauer der Diphtheriebacillen. (Centralbl., ecc., 1893, XIV, p. 756.)

— Ueber die Schutzkraft des Blutserums von Diphtherie-rekonvalescenten und gesunden Individuen gegen tödliche Dosen von Diphtheriebacillen Kulturen und Diphtheriebacillengift bei Meerschweinchen (Centralbl., ecc., 1895, XVII, p. 36.)

— Versuche über das Verhalten der Diphtheriebacillen gegen die Einwirkung der Winterkälte. (Centralbl., ecc., 1895, XVII, p. 545.)

ADAMS (S. Samuel). — I risultati della somministrazione dell'antitossina difterica quale mezzo di immunizzazione. (Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica, 1899, p. 539.)

ALLAN (L.). — L'azione profilattica del siero antidifterico. (Riv. d'Igiene, ecc., 1899, p. 715.)

ALTMANN. — Weitere Erfahrungen über Heilserumtherapie bei Diphtheritis. (Centralbl., ecc., 1898, XXIV, p. 394.)

AMERICAN PEDIATRIC SOCIETY. — Report of the A. P. S.' s collective investigation into the use of antitoxin in the treatment of diphtheria in private practice. (Medical Record. 1896, July 4.)

ARSAMASKOFF (G.-E.). — Von den bakterciden Eigenschaften des Blutserums von normalen und gegen Diphtherie immunisierten Pferden. (Centralbl., ecc., 1898, XXIII, p. 568.)

B

BAGINSKY (Adolf). — Die Serumtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Kinderkrankenhaus in Berlin. (Centralbl., ecc., 1895, XVIII, p. 153.)

BALP (Stefano). — La difterite in Provincia di Torino. Due epidemie di difterite in Valle d'Aosta. (Rivista d'Igiene, ecc., 1900, p. 601 e 639.)

BANDI. — La sieroprofilassi della difterite. (Riforma Medica, 1899, I, p. 751.)

BARBIER E ALQUIER. — Cause di morte nella difterite. (Riforma Medica, 1902, III, p. 108.)

BÉCLÈRE, CHAMBON ET MÉNARD. — Études expérimentales sur les accidents postsérothérapiques. (Annales de l'Institut Pasteur, 1896, n° 10.)

BEHRING (E.). — Die Geschichte der Diphtherie. (Centralbl., ecc., 1893 XIII, p. 824.)

— Die Blutserumtherapie zur Diphtheriebehandlung des Menschen. (Centralbl., ecc., 1895, XVII, p. 40.)

— Zur Diphtherieimmunisierungsfrage. (Centralbl., ecc., 1895, XVII p. 275.)

— Leistungen und Ziele der Serumtherapie. (Centralbl., ecc., 1895, XVIII p. 556.)

— Ueber die Heilserumfrage. (Hygienische Rundschau, 1895, p. 958.)

— Antitoxintherapeutische Probleme. (Fortschritte der Medizin, 1897 n° 1.)

— Thatsächliches, Historisches und Theoretisches aus der Lehre von de Giftimmunität. (Dtsch. med. Wochenschr., 1898, n° 42.)

BERG (H.-G.). — The serum exanthemata observed in the antitoxin treatme of diphtheria; their pathogenesis and possible prevention. (Medic Record. New York. Vol. 53, p. 865, June 18, 1898.)

BERRY (J.-L.). — An epidemic of Diphtheria, demonstrating, in a mark degree, its contagious nature and the value of immunization. (Me Rec., 1898, n° 1423.)

BIGGS (H. e H.). — Some experiments in the production and use of Diphtheria antitoxin. (Med. Rec., 1895, April 20.)

— The serum treatment and its results. (New-York Medical News, 18.. LXXV, p. 97.)

BILLINGS (J. S.). — The blood corpuscles in diphtheria, with special refere to the effect produced upon them by the antitoxin of diphther (Medical Record, 1896, April 25.)

Billings (J. S.). — A plea for a more extended use of Antitoxin for immunizing purposes in diphtheria. (Med. Rec., 1900, I, 329.)

Blake Percy (R.). — Results of 35 prophylactic injections of the anti-diphtheritic serum. (The Lancet, 1901, n° 4.)

Blakeley. — Diphtheria as a complication of measles. (Boston Medical and Surgical Journal, 25 July, 1901.)

Bluchenfeld. — Erfahrungen über die Wirksamkeit des Behring'schen Heilserums gegen Diphtherie. (Centralbl., 1895, XVII, p. 423.)

— Beitrag zur Beurtheilung des Wertes der Blutserumtherapie gegen Diphtherie. (Centralbl., 1896, XIX, p. 916.)

Bókai. — Meine Erfolge mit Behring's Diphtherieheilserum (Centralbl., ecc. 1895, XVII, p. 776.)

Bonchtein (J.). — Sull' immunità passiva nella difterite. (Rivista d'Igiene, ecc., 1899, p. 174.)

Bomstein. — Zur Frage der passiven Immunität bei Diphtherie. (Centralbl., ecc., 1897, XXII, p. 587.)

— Ueber das Schicksal des Diphtherietoxins im Tierorganismus. (Centralbl., ecc., 1893, XXIII, p. 785.)

Bonhoff. — Ueber die Wirkung der Streptokokken auf Diphtheriekulturen. (Centralbl., ecc., 1896, XIX, p. 914.)

— Versuche über die Möglichkeit der Uebertragung des Rotz-Kontagiums mittelst Diphtherieheilserum. (Berlin, Klin. Wochenschr., 1897, n° 5.)

Bordoni-Uffreduzzi. — Contributo alla profilassi della difterite mediante le injezioni di siero immunizzante. (Rivista d'Igiene, ecc., 1898, p. 556.)

Börger. — Ueber 100 mit Diphtherieheilserum behandelte Fälle von echter Diphtherie. (Centralbl., ecc., 1896, XIX, p. 659.)

Broido (S.). — La sérothérapie antidiphthérique en Russie; résultats statistiques et valeur du traitement prophylactique. (Revue d'hygiène, 1899, p. 460.)

Buchner (H.). — Ueber Bakteriengifte und Gegengifte. (Centralbl., ecc., 1893, XIV, p. 235.)

Bujwid (O.). — Ueber eine Methode der Konzentrierung der Diphtherie- und anderer therapeutischer Sera mittels Ausfrierung. (Centralbl., ecc., 1897, XXII, p. 287.)

Bulloch (William). — The durability ot passive Diphtheria immunity. (Journ. of Path. and Bacter., V, p. 274.)

C

Cairns (D.-L.). — Les indications des injections intraveineuses de s antidiphthérique. (Semaine médicale, 1900, p. 428.

Camara (Pestana). — A sôrotherapia na Dip itheria (Lisbona). (Centralbl., 1898, XXIII, p. 906.)

— Idem. (Centralbl., ecc., 1899, XXV, p. 103.)

Cnyrim. — Zwei Fälle von Erkrankung nach Anwendung des Diphtheri serums. (Centralbl., ecc., 1895, XVII, p. 280.)

Cobbett (Louis). — Der Einfluss des Filtrierens auf das Diphtherie-Antit (Centralbl., 1898, XXIV, p. 386 e 415.)

— Enthält das normale Pferdeserum Diphtherie-Antitoxin? (Centr 1899, XXVI, p. 518.)

— Diphtherie beim Pferde. (Centralbl., ecc., 1900, XXVIII, p. 631.)

— The result of 950 bacteriological examinations for diphtheria l during an outbreak of diphtheria at Cambridge and Chesterton. (F d'hygiène, ecc., 1901, p. 556.)

— An outbreak of diphtheria checked by prophylactic use of antitoxi the isolation of infected persons. (Journal of Hygiene, t. I, p. 22

Cobbett (L.) und Kanthack (A.-A.). — Ueber das Schicksal des Diphtl toxins im Thierorganismus. (Centralbl., ecc., 1898, XXIV, p. 12

Concetti (Luigi). — Nuove osservazioni sulla sieroterapia antidifterica. tralbl., 1899, XXV, p. 201.)

Conti (A.). — La difesa contro la difterite con le injezioni sieroprofilatt (Riv. d'Igiene, ecc., 1898, p. 349.)

— Sieroprofilassi della difterite. (Riv. d'Igiene, ecc., 1898, p. 222.)

Cosci. — Il siero antidifterico usato a scopo preventivo e curativo nel Co delle Masse di Siena. (Riforma Medica, 1901, III, p. 235.)

Couch (P.). — Results of the immunization of 50 children at St. M Infant Asylum with the antitoxin of diphtheria. (Boston Med. and S Journ , vol. CXXXIX, p. 36, 1898.)

Cuno (F.). — Zwei Jahre Diphtherieheilserumtherapie. (Centralbl., 1897, XXI, p. 168.)

— Diphtherieheilserumresultate, 1894-1900. Tracheotomie und Incuba (Centralbl., ecc., 1901, XXX, p. 266.)

D

De Martini (L.). — Ueber das Verhalten des Diphtherieheilserums bei der Filtration durch das Chamberland'sche Filter. (Centralbl., 1896, XX, p. 796.)

— Sul comportamento del siero antidifterico filtrato attraverso le candele Chamberland. (Centralbl., 1898, XXIV, p. 361.)

— Ricerche intorno al siero antidifterico ed alla sua preparazione. (Centralbl., 1898, XXIV, p. 420.)

De Minicis (Ettore). — Sull' efficacia della sieroterapia antidifterica per via gastrica. (Rivista d'Igiene, ecc., 1897, p. 665.)

Dieudonné (A.). — Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum für die Zeit von April 1895 bis März 1896. (Centralbl., 1897, XXI, p. 370.)

Dzierzgowski (L.). — Zur Frage « Ueber das Verhalten des Diphtherieheilserums bei der Filtration durch das Chamberland'sche Filter ». (Centralbl., ecc., 1897, XXI, p. 333.)

E

Edson (C.). — Antitoxin in Diphtheria. (Med. Record, 1895, April 6.)

Ehrlich (P.). — Diphtherieheilserum. (Hygienische Rundschau, 1894, p. 1140.)

— Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. (Centralbl., 1897, XXII, p. 357.)

Ehrlich, Kossel und Wassermann. — Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. (Centralbl., 1894, XV, p. 924.)

Ehrlich und Kossel. — Ueber die Anwendung des Diphtherieantitoxins. (Centralbl., 1894, XVI, p. 761.)

Escherich (E.). — Zur Pathogenese der Diphtherie. (Centralbl., 1894, XV, p. 900.)

— Ricerche sulla immunizzazione contro la difterite per la via digerente. (Riv. d'Igiene, ecc., 1897, p. 799.)

Escherich (Theodor). — Diphtherie. (Hyg. Rundschau, 1901, p. 672.)

Ewing (J.) — The leucocytosis of diphtheria under the influence of serumtherapy. (Centralbl., 1896, XX, p. 768.)

F

FIBIGER (Johannes). — Bakteriologiske Studier over Diphteri. (Centr 1895, XVIII, p. 450.)

— Ueber Bekämpfung von Diphtherieepidemieen durch Isolation Individuen mit Diphtheriebacillen im Schlunde. (Centralbl., XXIII, p. 564.)

FISCHER (L.). — Practical points in the treatment of Diphtheria with anti Indications and contraindications for the same, with demonstr (Centralbl., 1896, XIX, p. 85.)

FISCHL (R.) und v. WUNSCHHEIM. — Ueber Schutzkörper im Blute des geborenen; das Verhalten des Blutserums des Neugeborenen Diphtheriebacillen und gegen Diphtheriegift. (Centralbl., 1896, p. 652.)

FLÜGGE. — Die Verbreitungsweise der Diphtherie mit spezieller Be sichtigung des Verhaltens der Diphtherie in Breslau, 1886-1890. epidemiologische Studie. (Centralbl., XVI, 1894, p. 527.)

FUNCK (M.). — La sérothérapie antidiphtérique. Résultats en Belgiqu l'étranger. (Centralbl., 1897, XXII, p. 196.)

G

GABRITSCHEWSKY (G.). — Ueber prophylaktische Massnahmen im K gegen die Diphtherie. (Centralbl., 1899, XXVI, p. 490.)

—. Zur Prophylaxe der Diphtherie. (Centralbl., 1902, XXXI, p. 156.

GAGNONI. — Di tre casi gravi di difterite guariti coll' injezione di antidifterico nelle vene. (Supplemento al Policlinico, anno V, 189 p. 1163.)

GALLEZ fils. — Recherches expérimentales sur l'origine aviaire de la diph (Centralbl., 1896, XX, p. 201.)

v. GERLOCZY. — Ueber den Wert der Serumtherapie bei Diphtheritis. tralbl., 1898, XXIV, p. 421.)

GHIADINI (M.). — Il valore immunizzante del siero antidifterico, studi diversi periodi dalla preparazione. — Ricerche sperimentali. (Ga degli Ospedali., 1902, n° 60.)

GLÜCKMANN (S.-I.). — Ueber die bakteriologische Diagnose der Diphtl (Centralbl., 1899. XXV, p. 152.)

GOLOWKOFF (A.-I.). — Ueber Nährboden für die bakteriologische Diphtl diagnose. (Centralbl., 1899, XXV, p. 392.)

GOODALL (E.). — Post-scarlatinal diphtheria. (Centralbl., 1896, XIX, p. 890.)

GUINON et RONDFILANGE. — Un cas d'angine membraneuse traité par le sérum de Roux; mort avec anurie et convulsions urémiques. (Centralbl., 1895, XVIII, p. 301.)

H

HEALY (I.-S.). — Is the present low mortality in diphteria due to the use of antitoxin serum? (Centralbl., 1896, XIX, p. 23.)

HECKEL. — Peptonurie nach Serumbehandlung der Diphtheritis. (Centralbl., 1895, XVII, p. 583.)

HECKER. — Erheblichere Erkrankungen nach der Anwendung des Behring'schen Diphtherieheilserums. (Centralbl., 1895, XVIII, p. 662.)

HELLSTRÖM (Th.). — Ueber die Antidiphtherieserumbehandlung. (Centralbl., 1902, XXXI, p. 1901.)

HESSE (W.). — Zur Diagnose der Diphtherie. (Centralbl., 1895, XVII, p. 421.)

HEUBNER (Otto). — Ueber die Anwendung des Heilserums bei der Diphtherie. (Centralbl., 1894, XVI, p. 545.)

— Praktische Winke zur Behandlung der Diphtherie mit Heilserum. (Centralbl., 1894, XVI, p. 1015.)

— Klinische Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behring'schen Heilserum. (Hygienische Rundschau, 1895, p. 993.)

— Ueber die Erfolge der Heilserumbehandlung bei der Diphtherie. (Centralbl., 1896, XIX, p. 20.)

HEWLETT (R. T.) and MONTAGUE MURRAY (H.). — On a common source of diphtherial infection and a mean of dealing with it. (Revue d'hygiène, etc., 1901, p. 758.)

HRYNTSCHAK. — Injektion von Behring's Heilserum gegen Diphtheritis und deren Folgen. (Centralbl., 1895, XVII, p. 427.)

J

JOHANNESSEN. — Ueber Injektionen mit antidiphtheritischen Serum und reinen Pferdeserum bei nicht diphtheriekranken Individuen. (Centralbl., 1896, XIX, p. 650.)

K

[illegible] Wirkung des Diphtherieheilserums auf die Nieren [illegible] Centralbl., 1895, XVIII, p. 87.)

[illegible] das Diphtherieheilserum irgendwie den Stoffwechsel [illegible] Organismus? Centralbl., 1895, XVIII, p. 88.)

[illegible] Einwirkung der Winterkälte auf die Pest- und [illegible] Centralbl., 1899, XXV, p. 122.)

[illegible] and practice of protective inoculations. (The Lancet, [illegible]

[illegible] Schicksals pathogener Bakterien in der beerdigten [illegible] Centralbl., 1899, XXV, p. 737.)

[illegible] und ESCHERICH (Th.). — Ueber einen Schutzkörper im [illegible] von Diphtherie geheilten Menschen. (Centralbl., 1893, [illegible]

[illegible] des Diphtheriebacillus auf der Mundschleimhaut [illegible] Menschen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XXXI, p. 433.)

[illegible] Practical experience with antitoxin. (Centralbl., [illegible]

[illegible] die Behandlung der Diphtherie des Menschen mit [illegible] Centralbl., 1894, p. 762.)

[illegible] Serumtherapie bei Diphtherie. (Centralbl., 1894, XVI, [illegible]

[illegible] sull' efficacia del siero antidifterico Behring. (Riv. [illegible] 1895, p. 83.)

[illegible] Diphtheriegiftes. (Centralbl., 1896, XIX, p. 977.)

[illegible] die prophylaktische Immunisirung kranker Kinder [illegible] Prager med. Wochenschr., 1900, p. 19.)

[illegible] bakteriologische Untersuchung der diphtherieverdächtigen [illegible] Centralbl., 1898, XXIII, p. 557.)

[illegible] Vergiftungsfall mit Behring'schem Diphtherieheilserum. [illegible] 1896, Heft 6.)

[illegible] bei der allgemeinen Anwendung des Diphtherie[illegible] Bremen in der Zeit vom 8 Oktober 1894 bis 30 April [illegible] 1895, XVIII, p. 407.)

[illegible] Thätigkeit des bakterielogischen Instituts zu [illegible] Gründung im Jahre 1896 bis zu Ende 1897. [illegible] XXIV, p. 928.)

L

LANCET SPECIAL COMMISSION, Report of the — on the relative strengths of diphtheria antitoxic serums. (The Lancet, 1896, July 18.)

LANDWEHR. — Ein Jahr Diphtherieserumbehandlung in der Landpraxis. (Centralbl., 1899, XXVI, p. 240.)

LEBRETON e MAGDELAINE. — Sieroterapia nella difterite. (Rivista d'Igiene, ecc., 1895. p. 265.)

LOHR. — Ueber Immunisierungsversuche gegen Diphtherie. (Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. XLIII, Heft 1.)

LUBLINSKY. — Ueber eine Nachwirkung des Antoxins bei Behandlung der Diphtherie. (Centralbl., 1895, XVII, p. 280.)

M

MC. COLLOM. — Serum Therapy. (Hyg. Rundschau, 1897, p. 955.)

MACGREGOR (A.). — The vitality of the diphtheria bacillus. (The Lancet, 1898, March 12.)

MARENGHI GIOVANNI. — Ueber die Beziehung zwischen der Ausscheidung des Stickstoffes im Stoffwechsel des Pferdes und der Erzeugung des Diphtherieserums. (Centralbl., 1897, XXI, 256.)

— Ueber die gegenseitige Wirkung des antidiphterischen Serums und des Diphterietoxins. (Centralbl., 1897, p. 520.)

— Sulla sieroprofilassi. (Rivista d'Igiene, 1899, p. 784.)

MARFORI (Savini Giuseppe). — Sulla efficacia delle injezioni preventive di siero antidifterico. (Il Policlinico, sezione pratica, 1900-1901, p. 1102.)

MARTIN (Louis). — Production de la toxine diphtérique. (Annales de l'Institut Pasteur, 1898, n° 1.)

— Étude de prophylaxie pratique de la diphtérie. (Revue d'hygiène, etc., 1899, t. XX, p. 118.)

MENDEL. — Emorragie cutanee dopo l'uso del siero curativo di Behring. (Rivista d'Igiene, ecc., 1895, p. 85.)

MÉTIN. — Le bacille de la diphtérie pullule-t-il dans les organes? (Annales de l'Institut Pasteur, t. XII, 1898, p. 596.)

METROPOLITAN ASYLUMS BOARD. — Report of the medical superintendents upon the use of antitoxic serum in the treatment of the diphtheria in the hospitals of the board during the year 1895. London, 1896.

MOIZARD. — Un cas d'angine non diphtérique traitée par le sérum et suivie de mort. (La semaine médicale, 1895, n° 34, p. 298.)

MOLLARD (J.) et REGAUD (Cl.). — Lésions du myocarde dans l'intoxication aiguë par la toxine diphtérique. Contribution à l'étude expérimentale des myocardites. (Annales de l'Institut Pasteur, t. XI, n° 2.)

MORSE (J.-L.). — A case of antitoxin poisoning. (Boston Med. and surg Journal, vol. CXXXVIII, p. 156, 1898, February 17.)

MOURAVIEFF (B.). — Sulle alterazioni del sistema nervoso prodotti dalla tossina e antitossina difterica. (Riv. d'Igiene, 1899, p. 119.)

MORRILL (F. Gordon). — The immunizing effects of antitoxin. (Boston Med. and Surg. Journal, vol. CXXXI, p. 633, June 27, 1895.)

— Results of the antitoxin for immunization against diphtheria at the children's hospital during the last four months. (Boston Med. and Surg. Journal, vol. CXXXIV, p. 512, May 21, 1896.)

— For what periode of time can immunity from diphtheria be conferred by a single injection of antitoxin? The dosage. (Boston Med. and Surg. Journal, vol. CXXXVIII, March 3, 1898.)

MÜLLER (Erich). — Untersuchungen über das Vorkommen von Diphtheriebacillen in der Mundhöhle von nicht diphtherischen Kindern innerhalb eines grossen Krankensaales. (Centralbl., 1897, vol. XXI, p. 159.)

MÜLLER (Felix). — Ueber die Resistenz des Diphtherieheilserums gegenüber verschiedenen physikalischen und chemischen Einflüssen. (Centralbl. 1898, XXIV, p. 251.)

N

NAETHER. — Versuche über die Beseitigung der Diphtheriebacillen aus der Mundhöhle von Rekonvalescenten. (Centralbl., 1901, XXIX, p. 46...)

NETTER. — Des injections préventives de sérum antidiphtérique dans les familles. (Presse médicale, 23 avril 1902.)

— Injections préventives systématiques et généralisées de sérum antidiphtérique dans des services hospitaliers. Leur efficacité. (Bulletin de la Société de pédiatrie de Paris, février 1902.)

NETTER et BOURGES. — Retour offensif de la diphtérie à Paris; mesures à prendre pour s'y opposer et particulièrement dans les écoles. (Rev. d'hygiène et de police sanitaire, 1902, p. 443.)

NICOLAS (J.) et ARLOING (F.). — Essais d'immunisation expérimentale contre le bacille de Löffler et ses toxines par l'ingestion de sérum antidiphtérique. (Centralbl., 1900, XXVIII, p. 760.)

NOWAK (Julian). — Blutbefunde bei an Diphtherie verstorbenen Kindern (Centralbl., 1896, XIX, p. 982.)

O

Ohlmacher (A.-P.). — Three experiments on dogs to determine the duration of diphtheria antitoxin immunity. (Medical Record, 1895, May 18.)

Orlandi (E.). — Contributo allo studio dell' azione fisiopatologica del siero antidifterico. (Riv. d'Igiene, ecc., 1898, p. 87.)

Orlowski. — Ueber die antitoxischen Eigenschaften des Blutserums bei Kindern. (Centralbl., 1895, XVIII, p. 405.)

P

Paltschikowski (J.). — Einige experimentelle Beobachtungen über die Veränderungen des antidiphtherischen Serums und diphtheritischer Toxine bei Einfuhr derselben in die Nahrungswege. (Centralbl., 1899, XXV, p. 843.)

Park (W.-H.). — Diphtheria antitoxic serum. (Medical Record, 1900, vol. I, p. 611.)

— The elimination of deleterious substances from antitoxic sera. (Medical Record, 1900, vol. I, p. 843.)

Pasini (Giovanni). — Un' epidemia di difterite troncata con la sieroprofilassi. (Riv. d'Igiene, 1897, p. 506.)

Passini (F.). — Versuche über die Dauer der antidiphtheritischen Schutzimpfung. (Wiener Klin. Wochenschrift, 1896, nº 48.)

Peck (G.-A.). — Immunization against Diphtheria with Antitoxin (Medical Record, 1895, April 20.)

Perini (Egidio). — Sulla immunità contro la difterite conferita agli animali mediante la somministrazione delle sostanze antitossiche per la via della bocca. (Ministero dell' Interno-Laboratorii scientifici della Direzione della Sanità Publica, Roma, 1896.)

Pernice (B.) e Scagliosi (G.). — Sulle alterazioni istologiche e sulla vitalità dei bacilli di Löffler delle pseudomembrane difteriche dell'uomo, studiate fuori l'organismo. (Centralbl., 1896, XIX, p. 723.)

Piekema (R.). — Resultaten der therapeutische en preventive aanwending van het te Utrecht bereide antidiphtherisch Serum. (Centralbl., 1902, XXXI, p. 157.)

Porta (P.). — Un' epidemia di difterite. Contributo statistico alla sieroprofilassi. (Riv. d'Igiene, ecc., 1901, p. 193.)

Porteous (J.). — Antitoxin administered per os. (Medical Record, 1897, December 25.)

PIZZINI (L.). — A proposito della sieroprofilassi della difterite. (Riv. d'Igiene, 1898, p. 310.)

PRIP (Holger). — Ueber Diphtheriebacillen bei Rekonvalescenten nach Diphtherie. (Centralbl., ecc., 1901, XXX, p. 260.)

R

v. RANKE (H.). — Zur Scharlachdiphtherie. (Centralbl., 1897, XXI, p. 22

RAUSCHENBUSCH (F.). — Vergiftungserscheinungen infolge einer prophylak-tischen Seruminjektion von Behring's Antitoxin. (Berliner Klin. Wochenschr., 1897, n° 32, p. 694.)

RICCI (Rudio) e GERONZI (Giovanni). — Contributo alla casistica della siero-terapia della difterite. (Riforma medica, 1899, I, p. 681.)

RICHTER. — Diphtheritisepidemie, bekämpft mit Behring's Serum. (Deutsch. med. Wochenschrift, 1895, n° 7.)

RISEL. — Die in Halle a. S. während der Zeit vom 11. November 1894 bis 15. Januar 1895 mit dem aus städtischen Mitteln beschafften Diphtherieheilserum gewonnene Erfahrungen. (Centralbl., 1895, XVI p. 583.)

RINDFLEISCH. — Mitteilungen über das erste Versuchsjahr mit Behring Serum. (Centralbl., 1896, XX, p. 337.)

ROLLY (F.). — Sull'azione della tossina difterica sul cuore. (Riforma medic 1899, II, p. 863.)

ROUX. — Die Behandlung der Diphtherie mit Heilserum. (Centralbl. 1894, XVI, p. 1016.)

RUSSELL (H.-L.). —The diphtheria bacillus. (Hyg. Rundschau, 1900, p. 108

S

SCHABAD (J.). — Sull'infezione mista della scarlatina colla difterite. (Rivi d'Igiene, 1899, p. 822.)

SCHMIDT. — Ein Beitrag zur Beurtheilung des therapeutischen und proph-laktischen Wertes des Behringschen Antitoxins. (Centralbl., 18 p. 277.)

SCHOTTELIUS (Max). — Ueber das Wachstum der Diphtheriebacillen in Mil (Centralbl., 1896, XX, p. 897.)

SCHÜTZE. — Ueber einen Fall Diphterie mit Erythema nodosum und Gele schwellungen ohne Serumbehandlung. (Deutsch. med. Wochensch 1899, n° 49.)

Slawyk. — Ueber die Immunisierung kranker Kinder mit Behring's Heilserum. (Deutsch. med. Wochenschr., 1898, n° 6.)

Silberschmidt (W.). — Bacteriologisches über Diphtherie. (Centralbl., 1895, XVII, p. 569.)

Seibert (A.). — Some noteworthy toxic effects of the antitoxin treatment in diphtheria. (Medical Record, 1895, June 19.)

Seitz (C.).—Bericht der Serumkommission der ärztlichen Vereine Münchens. (Centralbl., 1896, XIX, p. 917.)

— Ueber Scharlach. (Centralbl., 1898, XXIII, p. 1061.

Sevestre. — De la persistance du bacille chez les enfants guéris de diphtérie et les indications qui en résultent au point de vue de l'hygiène publique. (Hyg. Rundschau, 1895, p. 8941.)

— La profilassi della difterite con le injezioni preventive di siero. (Le bulletin médical, n° 23, mars 1902; Riforma medica, 1902, vol. II, p. 241.)

Sevestre et Méry. — Des accidents causés par le streptocoque à la suite des injections de sérum de Roux. (La médecine moderne, 1896, n° 11.)

Smith (H.-R.). — Lidt Serumtherapi fra Landsbygden. (Centralbl., 1896, XX, 342.)

Solbrig. — Ueber die Prophylaxis des Diphtheritis vom Sanitätspolizeilichen Standpunkte. (Centralbl., 1894, XV, p. 571.)

Springorum. — Bericht über 206 mit Behring'schem Heilserum behandelte Diphtherieerkrankungen. (Centralbl., 1895, XVIII, p. 410.)

Spronck (C.-H.). — Influenza favorevole del riscaldamento del siero antidifterico sugli accidenti post-sieroterapici. (Rivista d'Igiene, ecc., 1898, p. 830.)

— Studio sperimentale sull' azione del siero antidifterico sull' albuminuria preesistente. (Riv. d'Igiene, ecc., 1898, p. 59.)

Sokolow (S.). — Un caso di gravi sintomi morbosi provocati dal siero antidifterico. (Riv. d'Igiene, 1899, p. 797.)

Staatliches Institut für die Herstellung von Diphtherieheilserum in Wien. Erfolge der Serumtherapie bei der Diphtherie nach der vom staatlichen Institute, ecc., eingeleiteten Sammelforschung. (Hygienische Rundschau, 1897, p. 404.)

Szontagh (F.). — Un caso di speciale mallattia dopo l'uso del siero antidifterico. (Riforma medica, 1900, II, p. 778.)

T

TAVEL. — Ueber die Zubereitung, Aufbewahrung und Anwendung des Diphtherieheilserums des bakteriologischen Instituts Bern. (Hygienische Rundschau, 1898, p. 738.)

TEZENAS DU MONTCEL. — Durée de la période contagieuse chez les dipthériques convalescents d'après l'examen bactériologique. (Hyg. Rundschau, 1894, p. 133.)

THOMAS (A.-M.). — Report of an experience with antitoxin at the nursery and child's hospital. (Medical Record, 1895, June 15.)

THOMSON (W.-G.). — Immunity : recent theories viewed from the clinical standpoint. (Medical Record, No. 1418.)

TIMMER. — Die Serumtherapie bei Diphtherie im Krankenhause zu Amsterdam. (Centralbl., 1895, XVIII, p. 566.)

TIRARD (N.) and WILLCOCKS (F.). — Ten cases of diphtheria treated with antitoxin. (Centralbl., 1896, XIX, p. 25.)

TONKIN. — Two hundred consecutive cases of diphtheria treated with antidiphtheritic serum. (The Lancet, 1899, No. 3979.)

V

VARIOT.— Modificazioni della temperatura e del polso consecutive alle injezioni di siero antidifterico. (Rivista d'Igiene, 1895, p. 358.)

VENTURI (L.) e MEDICI (A.). — Di una epidemia difterica e del valore curativo e profilattico del siero Behring. (Il Pratico, 1898, n° 18.)

VOGES (O.). — Bericht über die in den Königreichen Kroatien und Slavonien mit Heilserum behandelten Diphtheritisfälle und die zum Zwecke der Immunisierung vorgenommenen Schutzimpfungen. (Wiener Klin. Wochenschr., 1895, N° 16.)

VOISIN. — Antitoxin prophylaxis of diphtheria. (Medical Record, 1901, II, p. 70.)

W

WASSERMANN (A.). — Sulla disposizione personale e sulla profilassi contro la difterite. (Rivista d'Igiene, 1895, p. 547.)

WARD (B. Whitcomb.). — La somministrazione dell' antitossina difterica per bocca. (Rivista d'Igiene, 1899, p. 574.)

WEISBECKER. — Zur Behandlung der Diphtherie mit dem Serum von Diphtheriekonvalescenten. (Centralbl., 1899, XXV, p. 201.)

Wesbrook, Wison, Mc. Daniel, Adair. — A preliminary communication on bacillus diphtheriae and its variants in a school, in which diphtheria was endemic. (British med. Journ., No. 1946.)

Welch (W.-H.). — Bacteriological Investigation of Diphteria in the United States. (Hyg. Rundschau, 1895, p. 25.)

White. – An apparent case of diphtherial infection from well persons carrying diphtheria bacilli. (Boston Med. and Surg. Journal, 1901, August 29.)

Widerhofer. — Ueber 100 mit Behring's Heilserum behandelte Fälle von Diphtherie. (Deutsch. med. Wochenschr., 1095, n° 2.)

Wolff (Lewin). — Ueber einen Fall von Diphtherierecidiv nach Serumbehandlung. (Centralbl., 1895, XVII, p. 281.)

Wright (J.-H.). — Studies in the pathology of Diphtheria. (Boston Med. and Surg. Journal, 1894, vol. XI.)

Wright (J.-H.) und Emerson (C.-U.). — Ueber das Vorkommen des Bacillus diphtheriæ ausserhalb des Körpers. (Centralbl., 1894, XVI, p. 412.)

Z

Zagari (G.) e Calabrese (A.). — Ricerche cliniche e sperimentali sulla tossina e antitossina difterica. (Riforma medica, 1895, n°s 47 e 48.)

— Ulteriori ricerche cliniche e sperimentali sulla tossina e antitossina difterica. (Giornale Internazionale delle scienze mediche, vol. XVII.)

Zahorsky (John). — L'antitossina difterica per bocca. (Rivista d'Igiene, ecc., 1899, p. 540.)

Avvertenza.

I quadri statistici e l'indice saranno *pubblicati quanto prima.*

P. W. — 10606.

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu f	
	Provincia.	
1	Alessandria	Carentino, Cava Morsasco, Ri marazzi, Cost ferrato, Casc Rinco, S. Gio
		Capriglio . .
		Rocchetta Tana
		Capriata d'Orba
		Montemagno .
		Carpeneto . .
		Quargnento .
		Casal Monferrat
2	Cuneo.	Villanova Mond
		Ormea . . .
		Cherasco . .
3	Novara	Saluggia . .
		Stroppiana. .
		Trino . . .
		Cossato . .
		Mongrando .
4	Torino	Torino (Dr. Me
		Baldissero, Chat Rosta, Sante Scarmagno, S Valperga, Vi Montaldo To

Dati relativi al siero impiegato.

Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
"	"	In Cerro Tanaro, dal Municipio; — in Casorzo, da un' Opera Pia.
Istituto di Torino.	500	"
Id.	300	"
Istituto di Milano.	500	"
Istituto di Torino.	500	"
Id.	500	"
Id.	"	"
Id.	500	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"
Istituto di Torino.	500	"
Istituto di Milano.	300	"
Istituti di Torino e Pavia.	250	"
Istituto di Torino.	300	"
Id.	500	"
"	"	"
Istituto di Torino.	"	"

Dati relativi all' accidente epidemico per cui si ricorse alle injezioni pre

…po di popolazione colpito …alla difterite.	Estensione e gravità dell' epidemia prima delle injezioni preventive.		Se h… fu accertata … c… batteri…
	Numero dei casi di difterite.	Numero dei decessi.	
"	"	"	
In Roisan un gruppo …i 68 scolari.	Quasi dappertutto focolai molteplici. In Roisan : casi 11 in 3 famiglie.	8	
"	"	"	

		Dati relativi al siero impiegato.		
...ore età.	de	Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
...ni. In Roi-...anche gli ...ri di età ...riore ai 12	Com'	Istituto di Torino.	"	Ai Comuni di Sarre e Roisan il siero fu fornito a spese del Ministero.

Dati relativi al siero impiegato.		
...uto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
...ituto di Turino.	300	»
»	»	»
»	»	»
»	»	»
»	»	»
»	»	»
»	»	»

ati relativi all' accidente epidemico per cui si ricorse alle injezioni preventi

Numero d'ordine. di popolazione colpito da difterite.	Estensione e gravità dell' epidemia prima delle injezioni preventive. Numero dei casi di difterite.	Numero dei decessi.	Se la mal fu accertata solo od anc batteriologic
"	"	"	"
Famiglie.	Epidemia prolungata.	"	"
Id.	Id.	"	"
Id.	"	"	Solo clinic
Id.	"	"	Anche batteriol
Id.	"	"	Solo clinic
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Anche batteriol
Id.	"	"	Solo clinic
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
Id.	"	"	Id.
"	"	"	"
Famiglie.	Casi 15.	5	"
Id.	"	"	"
Id.	"	"	"
"	"	"	"

Loro età.	Dati relativi agli individui immu[ni] — Grado in cui erano esposti al contagio difterico: prima delle injezioni preventive.	dopo delle medesime.	te
Sotto dei 15 anni.	»	»	
Id.	»	»	
mbini.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
Id.	»	»	
abini otto dei anni.	»	»	
abini.	»	»	
Id.	»	»	

ti re[...]izzati.

... di pe[...] colpit[...] da dift[...]	Se furono assoggettati ad una sola injezione immunizzante, o a più d'una, e con quale intervallo di tempo.	Se si trattó di una applicazione liber[...] o di un provvedimento obbligatorio per disposizi[...] dell' autoritá sanitaria.
»		
famigl	»	Applicazione libera.
Id.	»	Id.
Id.	Una sola injezione.	Id.
Id.	Id.	Id.
Id.	Id.	Id.
Id.	Alcuni individui furono inoculati fino a 5 volte, coll' intervallo di 4 mesi fra una injezione e l'altra.	Id.
Id.	Una sola injezione.	Id.
Id.	Id.	Id.
Id.	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id.	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
Id	Id.	Id.
»		
Fami	Una sola injezione.	Obligatoria per ordinan[...] del Sindaco.
Id	Id.	Applicazione libera.
Id	Id.	Id.
»		

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
"	"	"
"	"	"
Istituto di Milano.	"	"
Id.	300-500	"
Id.	300	"
Id.	200-600	"
Id.	a 2 : 500; ad 1 : 1000	"
Id.	200-300	"
Id.	"	"
Id.	500	"
Id.	300	"
"	"	"
Istituto di Pavia.	350	"
Istituto di Milano.	300	"
Id.	300	"
I4.	300	"
Id.	300	"
Id.	300	"
Id.	300	"
Istituto di Milano.	500	"
"	"	"
"	"	"

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazio…	
	Provincia.	Comuni.
10	Cremona	Cremona . . . .
		Casaletto Vaprio . . . . .
		Cà de Stefani . . . . . .
		Torricella del Pizzo . . . .
		Gabbionella . . . .
		Tredossi . . . .
		Castelverde (Frazioni Licengo e Co…
		Castelleone . . . .
		Spino d'Adda. . . . . .
11	Mantova	Bagnolo S. Vito, Borgoforte, Ca… lucchio, Commessaggio, Manto… Roverbella, S. Giorgio di Man…
		Felonica . . . .
12	Milano	Milano (Dr. Bordoni Uffreduzzi,
13	Pavia.	Pavia . . . .
		Pieve del Cairo . . . . .
		S. Martino Siccomo . . . .
		Mencomio. . . . .
		Monticelli Pavese. . . . .
		Carbonara al Ticino . . . .
		Garlasco . . . .
		Santa Giulietta . . . . .

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
tuti di Milano e di Pavia.		
Istituto di Pavia.	500	
Id.	500	
Istituto di Milano.	300	
Istituto di Bologna.	300	
Istituto di Milano.	300 (in 1 cm. c. di siero).	Dal Municipio di Milano.
Istituto di Pavia.		
Id.		
Id.		
Id.		
Id.		
Id.		
Id.		
Id.		



[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]
		[illegible]

	Totale dei comuni.	Anno d' applicazione.	Dati rela[...] Gruppo di popol[...] colpito [...]mente dalla difteri[...]
rto. . .	169	»	»
. . .	1	1894-1902	Ospedale di isol[...]
	1	»	»
. . . . .	»	1902	Famiglie
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
	5	»	»
. . . . .	»	1898	Famiglie
. . . . .	»	1898	Ospizio Esposti all' Osped[...]
. . . . .	»	1899	Famiglie
. . . . .	»	1900	Famiglie
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
. . . . .	»	1902	Id.
are. . .	175	»	»

Numero d'ordine.	...nunizzati.		
		Se furono assoggettati ad una sola injezione immunizzante, o a più d'una, e con quale intervallo di tempo.	Se si trattò di una applicazione l... o di un provvedim... obbligatorio per dispo... dell' autorità sanit...
16	P... arsi ...odo ...ico- ...one	Una sola injezione.	Applicazione libe...
17	R...	Una sola injezione.	Applicazione lib...
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
18	T...	Una sola injezione.	Applicazione lib...
	...arto ...le	Id.	Id.
	...ase	Id	Id.
	...r.	Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.
		Id.	Id.

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
-	1,000	-
-		-
Istituto di Torino.	250-450	-
Id.	300	-
Id.	1,000	-
...ti di Pavia, Bologna, Milano.	1,000	-
Istituto di Bologna.	333	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
-	-	-
Istituto di Milano.	300-600	-
Istituto di Torino.	300	-
Id.	500	-
Id	300	-
Istituto di Pavia.	1,000	-
Istituto di Milano.	300	-
...stituti di Torino e Milano.	300	-
Istituto di Milano.	1,000	-
Istituto di Torino.	1,000	-
Id.	-	-
-	-	-

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazio	
	Provincia.	Comuni.
18	Treviso (*segue*) . . .	Segusino . . . .
		Possagno . . . .
		Zero Branco . . . . . .
19	Udine	Chions. . . . .
		Tricesimo. . . . . . .
		Prata di Pordenone . . . .
		Nimis (Frazione di Chialnimis).
		Resiutta (Frazione Povici di Sott
20	Venezia	Mira . . . .
		Venezia . . . .
		Scorzè. . . . .
		Spinea . . . .
		Chirignago . . . . . .
		Mirano. . . . .
21	Verona	S. Michele extra . . . . .
		Villafranca Veronese. . . .
		Vigasio . . . .
		Sanguinetto . . . . . .

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
"	300	"
Istituto di Torino.	"	"
Id.	300-500	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"
Istituto di Bologna.	"	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"
Istituto di Bologna.	"	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"
"	"	"

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazioı	
	Provincia.	Comuni.
21	Verona (*segue*) . . .	Villafranca Veronese (Frazione Dc
		Mozzecane, Ronco Adige, Bussı Roverchiara.
		Nogara, Concamarise . . .
22	Vicenza	Novale. . . . .
		Comisano . . . .
		Totale ı
23	Bologna	Baricella (Dr. Giovanni Pasini, U
		Loiano (Frazione Roncastaldo).
		Loiano, Marzabotto, S. Giovanni i
		Crevalcore (Frazione Palata Pepı Persiceto, S. Pietro in Casale.
		Vergato (Capoluogo) . . . .

Dati relativi al siero impiegato.		
stituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
uti di Milano, di Pavia, Bologna, di Torino.	100-250	
ituti di Torino, Erba, na, Merck di Darmstadt.	500	
di Pavia, Bologna, Mi-, Torino, Berna, Darm-; (Merck).	300-500	
Istituto di Milano.	"	
Id.	"	
Istituto di Bologno.	100 u. i. fino à 2 anni di età; 200 u. i. da 2 ad 8 anni; 300 u. i. da 8 a 12 anni.	Dal municipio.
Id.		
Id.		
Id.		
Id.		

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'app	
	Provincia.	Com
23	Bologna (*segue*). . .	Granaglione, S. Giovanni
		Bologna . . . . . .
		Id. . . . . . .
		Id. . . . . . .
		Id. . . . . . .
		Bagni Porretta . . .
		Bentivoglio . . . .
		Casal Fiumanese . . .
		Castello di Serravalle. .
		Granaglione . . . .
		Loiano. . . . . .
		Molinella . . . . .
		Monghidoro . . . .
		Praduro e Sasso . . .
		Sala Bolognese . . .
		S. Giovanni Persiceto .
		S. Pietro in Casale . .
		Savigno . . . . .
		Vergato . . . . .
		Ozzano nell' Emilia . .
24	Ferrara	Bondeno . . . . .
		Ostellato . . . .
		Comacchio. . . . .

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
Istituto di Bologna.		
Id.		
Id.		
Id.		
Id.	1,000	
Id.	1,000	
Id.	400	
Id.	300	
Id.	300	
Id.	333	
Id.	500	
Id.	1,000	
Id.	250	
Id.	200	
Id.	300	
Id.	150	
Id.	150	
Id.	300	
Id.	150	
Id.	500	

Dati relativi agli individui imm

... età.	Grado in cui erano esposti al contagio difterico	
	prima delle injezioni preventive.	dopo delle medesime.
...bini.	"	"
Id.	"	"
Id.	"	"
Id.	"	"
Id.	"	"
Id.	"	"
d.	"	"
d	"	"
...mbini, ...ulti.	"	"
...bini.	"	"
d.	"	"
... di circa ...nni.	Dormiva nella stessa camera colla sorella difterica.	Seguitó a convivere con la sorel difterica, la quale non si pc isolare, e divise con essa i tr stulli.
...ulli.	Esposti direttamente al contagio di famiglia.	Seguitarono a vivere nelle stes condizioni.
Id.	Id.	Seguitarono a vivere nel cent dell' infezione: uno degli imm nizzati, bambino di 6 me: seguitó ad allattare dalla mad colpita dalla difterite.

...unizzati.

...	Se furono assoggettati ad una sola injezione immunizzante, o a più d'una, e con quale intervallo di tempo.	Se si trattò di una applicazione libe... o di un provvediment... obbligatorio per disposiz... dell' autorità sanitari...
...lie	Una sola injezione.	Applicazione libera
	Id.	Id.
	In una sola bambina fu ripetuta dopo 12 giorni.	Id.
	Una sola injezione.	Id.
	Id.	Id.
	Id.	Id.
	Id.	Id.
	Id.	Id.
...lie	Una sola injezione.	Applicazione libera.
	Id.	Id.
	Id.	Id.
...lia la ...té a-	Una sola injezione.	Applicazione libera.
...liese	Una sola injezione.	Applicazione libera.
5 irro ...ini u- ...si, re	Id.	Id.

Dati [illegible]

…o di provenienza.	[illegible]	[illegible]
…to di Bologna.		
Bologna e di Milano.	400-500	
…to di Bologna.		
Id.	300-400	
Id.	300	
Id.	500	
Id.	400	
…to di Bologna.	100-200	Ai poveri dal Municipio e dalla Congregazione di Carità. I non poveri pagano [illegible] per ogni [illegible]
…tato di Parigi.	300	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazi	
	Provincia.	Comuni.
29	Ravenna	Solarolo . . . .
		Ravenna . . . .
		Id. . . . .
30	Reggio Emilia . . .	Reggio Emilia . . . . .
		Id. . . . . .
		Totale
31	Arezzo	Cortona . . . .
		Badia Tedalda. . . . . .
		Bucine (Frazione di Ambra). .
32	Firenze	Montespertoli* (Frazioni di Lung
		Galluzzo (Frazione Impruneta) .

Dati relativi al siero impiegato.

...ituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
»	200	
...i Pavia, di Milano e dello (il quale ultimo allora ...nava).	300-500	Ai poveri fu fornito gratuitamente dal municipio, dalla congregazione di Carità, e da un apposito comitato cittadino che si offerse di raccogliere i fondi della publica beneficenza.
... di Torino e Bologna.	300	
... di Milano e Torino.	500	

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
ituti di Milano e di Torino.	300 500	
Istituto di Torino.		
stituti Pasteur e Behring.	400	
Istituto di Berna.	500	Dall' Amministrazione comunale.
Siero Behring.		
tuti di Milano, Pavia, Berna, e Siero Behring.	300	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazione	
	Provincia.	Comuni.
36	Pisa (*segue*)	Castelnuovo . . . .
		Bagni S. Giuliano . . . . .
		Pontedera . . . .
		Castagneto (Frazione Bolgheri). .
		Calci . . . .
		Pisa . . . .
37	Siena	Poggibonsi (Frazione Staggia) . .
		Buonconvento. . . . . . .
		Gajole . . . .
		Murlo . . . .
		Buonconvento. . . . . . .
		Colle di Val d'Elsa . . . . .
		Castelnuovo Berardenga (Frazione
		Siena . . . .
		Id. . . . .
		Id. . . . .
		Masse di Siena . . . . . .

A

	Totale dei comuni.	Anno dell' applicazione.	Dati rel[...]: Gruppo di popo[...] colpito dalla difteri[...]	[...]ente
. . . .	298	»	»	
. . . .	»	1901	Famiglie	
. . . .	»	1902	Id.	
. . . .	»	1902	1 famiglia[...]	
. . . .	»	1902	Famiglie	
. . . .	»	1902	2 famiglie	
. . . .	»	1902	Famiglie	
	7	»	»	
. . . .	»	1900	Famiglie.	
. . . .	»	1901-1902	Id.	
. . . .	»	1901-1902	Id.	
. . . .	»	1901	1 famiglia[...]	
. . . .	»	1902	Famiglie.	
. . . .	»	1899-1901	Id.	
). . . .	»	1899-1900	Id.	
. . . .	»	1901	Collegio Tolo[...]	
. . . .	»	1901-1902	Brefotrofio	
. . . .	»	1899 1902	Ospedale.	
. . . .	»	1901	Famiglie.	
e. . .	305	»	»	

ltivi all' accidente epidemico per cui si ricorse alle injezioni preventive

Numero d'ordine.	ilazione . te.	Estensione e gravità dell' epidemia prima delle injezioni preventive. Numero dei casi di difterite.	Numero dei decessi.	Se la malatt fu accertata solo cli od anche batteriologicam
		»	»	»
36	-	»	»	»
		Pochi casi.	1	Solo clinicam
	-	2	»	Id.
	.	Epidemia.	»	Id.
	.	»	»	Id.
	.	»	»	Anche batteriolog in 2 casi.
	.	»	»	»
37		Epidemia : 20 casi.	5	»
		»	»	»
		»	»	»
	.	1	1	»
		22	2	Solo clinicam
		»	»	»
		»	»	»
	mei	1	»	»
	.	»	»	»
		»	»	»
		Epidemia.	»	»
		»	»	»

	Dati relativi agli individui immu		
	Grado in cui erano esposti al contagio difterico		tente
. età.	prima delle injezioni preventive.	dopo delle medesime.	
ıbini.	"	"	
Id.	"	"	
Id.	Conviveva con due fratelli difterici.	Seguitò ad essere a contatto dei difterici.	
Id.	"	"	
Id.	Casi di difterite nella famiglia.	Rimasero nel focolaio della injezione.	
Id.	"	"	
Id.	"	"	
Id.	"	"	
Id.	"	"	
Id.	Erano a contatto del difterico.	Seguitarono a vivere nelle stesse condizioni.	
Id.	"	"	
Id.	"	"	
Id.	"	"	
iovinetti.	"	"	
bini e balie.	"	"	
"	"	"	
referenza mbini.	"	"	

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
Siero Behring.	1,000	
Istituto di Milano e di Pavia.	200 300	
Istituto di Milano.	1,000	
Siero Behring.	200-600-1,000 a seconda dell' età.	
Istituto di Milano.	500	
Istituto di Pavia e di Behring.	600-800	
Istituto di Bologna.	150-300	
Istituto di Torino.	500	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazione	
	Provincia.	Comuni.
41	Perugia	Nocera Umbra . . . . .
		Castiglion del Lago (Frazioni Gio Capoluogo).
		Castiglion del Lago . . . . .
		Todi . . . .
		Fratta Todina. . . . . . .
		Gubbio. . . . .
		Totale dell'
42	Roma.	Roma . . . .
		Capranica di Sutri . . . . .
		Totale
43	Campobasso	Montecilfone . . . .

Dati relativi al siero impiegato.

...tituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
Siero Behring.		
Istituto di Torino.		
Istituto di Milano.	300	
Id.	300	
...ti di Roma e di Milano.	300	
"	200-400	
Istituto di Roma.	"	Dal Municipio.

Numero d'ordine	Provincia.	[illegible]
50	Catania	Catania
		Caltagirone
51	Girgenti	Porto Empedocle
		Villafranca Sicula
		Bivona
		[illegible]
		Sciacca
		Villafranca Sicula
52	Messina	Messina
		Motta d'Affermo

	Totale dei comuni.	Anno dell' applicazione.	D… Grupp… d…
		Calabrie.	
porto. . .	338	-	
. . . . .	-	1902	F
. . . . .	-	1902	1
	2	-	
abrie. . .	2	-	
		Sicilia.	
. . . . .	-	1900-1901	I
. . . . .	-	1900-1901	
. . . . .	-	1901	
. . . . .	-	1902	
. . . . .	-	1902	
. . . . .	-	1902	
	4	-	
. . . . .	-	1897-1902	1
. . . . .	-	1899	
	4	-	
tare. . .	318	-	

ti relativi all' accidente epidemico per cui si ricorse alle injezioni preventi

Numero d'ordine	di popolazione colpito da difterite.	Estensione e gravità dell' epidemia prima delle injezioni preventive. Numero dei casi di difterite.	Numero dei decessi.	Se la malattia fu accertata solo cli[nicamente] od anche batteriologicam[ente]
	"	"	"	"
5	famiglie.	Epidemia incipiente.	"	Solo clinicam[ente]
	famiglia.	3	"	Id.
	"	"	"	"
	"	"	"	"
5	famiglie.	"	"	"
	Id.	"	"	"
	Id.	Epidemia : casi 35.	"	"
	Id.	Casi sporadici ostinati : 44.	4	Solo clinicam[ente]
	Id.	"	"	Id.
	Id.	Casi sporadici.	"	Id.
	"	"	"	"
5	famiglie.	"	"	Anche batteriologic[amente] più casi.
	Id.	Pochi casi.	"	"
	"	"	"	"
	"	"	"	"

	Dati relativi agli individui i		
	Grado in cui erano esposti al contagio difterico		
...ati.	prima delle injezioni preventive.	dopo delle medesime.	nente
...bini.	Erano in contatto con bambini infetti.	Seguitarono ad essere in tinuo contatto con bar infetti.	
...bino.	Id.	Id.	
...mbini.	"	"	
Id.	"	"	
Id.	Vivevano a contatto dei difterici, in abitazioni affollate, anguste.	Seguitarono a vivere nelle stesse condizioni.	...io,
Id.	"	"	...io.
Id.	Si mise in bocca l'abbassalingua, concui il padre, medico condotto, aveva poco prima esaminato una bambina difterica	"	
Id.	"	"	
Id.	"	"	
Id.	"	"	

ti relativi immunizzati.

Numero d'ordine.	di popolazio colpito a difterite.	Se furono assoggettati ad una sola injezione immunizzante, o a più d'una, e con quale intervallo di tempo.	Se si t di una applica o di un prov obbligatorio pe dell' autorità
	Calabrie.		
	»		
5(	famiglie. con- nbini	Una sola injezione.	Applicazio
	famiglia.	Id.	Id
	»		
	»		
	Sicilia.		
5	famiglie.	Una sola injezione.	Applicazio
	Id.	»	Ic
	Id.	Id.	Obbligatoria del Si
	Id.	Id.	»
	Id.	Id.	Applicazic
	Id.	Id.	I
	»		
5	famiglie.	Id.	I
	Id.	Id.	Obligatoria del Si
	»		
	»		

Dati relativi al siero impiegato.		
Istituto di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente e da chi.
Istituto di Milano.	500	
Id.	200	
Siero Behring, e siero ' Istituto Pasteur di Parigi.	300-500	Dal municipio, a tutti.
stituto Pasteur di Parigi.	400	Dal municipio.
Istituto di Milano.	300	
Id.	300	
Istituto di Messina.	500	



ΓTO L'ANNO 1902,

2 e 1903.

sull'epidemia.



Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazion	
	Provincia.	Comuni.
4	Torino.	Torino (Dr. Menzi). . . .
		Baldissero, Chatillon, Giaveno, Rivoli, Rosta, Santena, San Ma Sarre, Scarmagno, S. Mauro, S Torino, Valperga, Villarbasse, borgone, Montaldo Torinese, S. Benigno.
		Aosta. . . . .
		Arignano. . . . .
		Bollengo. . . . . . .
		Bricherasio . . . .
		Burolo . . . .
		Bussoleno . . . .
		Carignano . . . .
		Carmagnola . . . .
		Cavagnola . . . .
		Fenis. . . . .
		Forno Rivara . . . . . .
		Front. . . . .
		Giaveno . . . .
		Mazzè. . . . .
		Montanaro . . . .
		Pecetto . . . .
		Pinerolo . . . .
		Piscina . . . .
		Prarostino . . . .
		Quagliuzzo . . . .

A

	Totale dei comuni.	Anno dell' applicazione.	Num… Complessivamente.
…rto. . .	32	-	140
. . . . .	-	Fino al Giugno 1898	80
…é, Rivalta, …S. Secondo, …orre Bairo, …ano, Casal- …forchiardo,	-	1898-1899	350
. . . . .	-	1900-1901	13
. . . . .	-		4
. . . . .	-		1
. . . . .	-		5
. . . . .	-		3
. . . . .	-		25
. . . . .	-		3
. . . . .	-		8
. . . . .	-		2
. . . . .	-		3
. . . . .	-		3
. . . . .	-		3
. . . . .	-		6
. . . . .	-		3
. . . . .	-		4
. . . . .	-		3
. . . . .	-		18
. . . . .	-		2
. . . . .	-		4
. . . . .	-		2
…tare. . .	32	-	685

L

Numero d'ordine.		...mero degli individui immunizzati.				[Tempo trasc... fra la inoculazione profilatti... della malatti... (Durata della im...
		Che non contrassero la difterite.		Che contrassero la difterite.		
		Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	
		138	"	2	"	"
4	7	79	"	1	"	49 giorni.
		350	"	"	"	"
		567	"	3	"	"

duo.

ne.

corso ed esito della difterite negli immunizzati. | che a

rigione.		Morte.				
	Tempo in cui avvenne la guarigione.	Numero dei morti.	Quoziente riferito a 100 immunizzati colpiti dalla difterite.	Tempo trascorso tra la injezione preventiva e la morte.	Cause speciali che contribuirono all' esito letale.	Numero degli individui che presentarono fenomeni secondarii.
	"	1	"	"	"	20
	"	"	"	"	"	"
	"	"	"	"	"	"
	"	1	"	"	"	20

Numero d'ordine.		I fenomeni secondarii ...accompagnarono le injezioni preventive. Natura e decorso di questi	Eff... Andament... all... con s... in parago...
4	1	Nessun fenomeno secondario.	Dap...

[illegible]	Osservazioni
[illegible]	Comunicazione fatta da [illegible] alla [illegible] nella seduta del [illegible].

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta	
	Provincia.	
5	Genova	Voltri. . . .
6	Porto-Maurizio . . .	Triora . . .
7	Bergamo	Bergamo (Dottor P.
		Bedulita . . .
		Nembro . . .
		Grumello del Monte
		Trescore . . .
		Vigolo . . .
		Almenno S. Bartolo
		Bergamo . . .

›idemia. a posteriormente ›ventive, ɔ al gruppo ıizzati ;li immunizzati.	*Osservazioni.*
difterite nell' Ospi- di chiudere quest'	
n si ebbero più casi ammalò di difterite a subito la inocula-	Osservazioni pubblicate nella Rivista d' Igiene e Sanità Pubblica, 1898.
zione nelle famiglie ɜ abitazioni infette erite coloro che si rofilassi.	
individui immuniz- si di difterite nella	
la cessazio ne dell'	
ɔarve rapidamente.	

	Totale dei comuni.	Anno dell' applicazione.	Nu[...] Complessivamente.	
to. . .	116	"	3,226	
. . .	"	1902	5	
. . .	"	1902	1	
. . .	"	1902	6	
. . .	"	1902	1	
			82	
	7	"	152	
. . .	"	1897	258	ivista mag-
. . .	"	Febbr° 1898	52	
. . .	"	1898	4	
. . .	"	1901	1	
. . .	"	1901 (2° e 3° trimestre)	151	a Fra- di dif- morte.
	4	"	466	i ino-
. . .	"	1900	4	
. . .	"	1900	2	
. . .	"	1900	3	
. . .	"	1900	2	
. . .	"	1900	3	
. . .	"	1900	1	
e. . .	127		3,720	

ımero degli individui immunizzati.				:Tempo t fr. la inoculazione pre della m (Durata dell
Che non contrassero la difterite.		Che contrassero la difterite.		
Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	
3,132	»	25	»	
82	»	»	»	
149	»	3	»	
258	»	»	»	
52	»	»	»	
4	»	»	»	
»	»	1	»	Dopo 3
152	»	»	»	
465	»	1	»	
4	»	»	»	
2	»	»	»	
1	»	2	»	Dopo 25 e
1	»	1	»	Poco
3	»	»	»	
1	»	»	»	
3,691	»	29	»	

. esito della difterite negli immunizzati.

Tempo [in c]ui avvenne la [gu]arigione.	Morte. Numero dei morti.	Quoziente riferito a 100 immunizzati colpiti dalla difterite.	Tempo trascorso tra la injezione preventiva e la morte.	Cause speciali che contribuirono all' esito letale.
"	5	"	"	"
"	"	"	"	"
"	2	"	"	"
"	"	"	"	"
"	"	"	"	"
"	"	"	"	"
rma mite.	"	"	"	"
"	[illegible]	"	"	"
"	"	"	"	"
"	"	"	"	"
"	"	"	"	"
"	"	"	"	"
"	1	"	"	Meningite.
"	"	"	"	
"	"	"	"	
"	6	"	"	"

_mi.

ci

s

. nella Rivista
ubblica, 1° mag-

i ebbero nella Fra-
, altri casi di dif-
seguiti da morte.
alcuni degli ino-
1901.

tti sull' epidemia. dell' epidemia posteriormente injezioni preventive, ciale riguardo al gruppo :i non immunizzati : di quello degli immunizzati.	*Osservazioni.*
in cui fu applicata la sieropr fi- ebbe a ripetere l'infezione, mentre be a lamentare più di un colpito cui non si ricorse a tale risorsa.	
ıon si ebbe più un caso, neppur difterite. ıe lasciò il collegio poco prima ınizzazioni, in apparenti condi- nità, fu colpito dalla difterite in miglia, nel proprio paese.	Relazione pubblicata nella Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica, 1° mag- gio 1898.
ıia minacciante cessó tosto.	
entrambe le volte. cessó per ebbe soltanto qualche caso in indi- i che non erano stati vaccinati. ılati, dopo più di 2 mesi, si ebbe o di rossore di gola, con tumefa- lare e febbre, ma senza placche, felicemente.	* Nel gennaio 1902, si ebbero nella Fra- zione Capo-Comune, altri casi di dif- terite, di cui alcuni seguiti da morte. Fra questi furonvi alcuni degli ino- culati nel settembre 1901.

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazione.	
	Provincia.	Comuni.
		Riporto.
13	Pavia (*segue*) . . .	Tromello. . . . .
		Montùbeccaria . . . .
		Rovescala . . . .
		Mencomio . . . .
		Pavia . . . .
		Pieve Porto Morone . . . .
		S. Cristina e Bissone . . . .
		S. Martino Siccomario . . . . . .
		Torre Vecchia e Pia. . . . .
		Tromello. . . . .
		Arena Po. . . . .
		Santa Giulietta . . . .
14	Sondrio	Morbegno . . . .
		Id. . . . .
		Totale della Lombardia.
15	Belluno	Limana . . . .
		Limana, Vas, Feltre, Pieve di Alpago. . .
16	Padova	Padova . . . .
		A riportare.

…esito … Tempo …ai avvenu la …arigione.	…epidemia. …nia posteriormente …preventive, …rdo al gruppo …unizzati …egli immunizzati.	*Osservazioni.*
"		
"		
"		
…Difterite …eggera.		
"		
"		
"		
"		
"		
"		
"		
"		
"		
"		
"		
Forma leggera.		
"		
"		
"		
Decorso benigno.		
"		
"		
"		
"		

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fa	
	Provincia.	
18	Treviso (*segue*) . . .	Segusino . .
		Possagno. .
		Zero Branco .
19	Udine	Chions . .
		Tricesimo .
		Prata di Porden
		Nimis (Frazione
		Resiutta (Frazio
20	Venezia	Mira . . .
		Venezia . .
		Scorzé . .
		Spinéa . .
		Chirignago .
		Mirano . .

d esito della difterite negli immunizzati.

che acco

…	Morte.				Numero degli individui che presentarono fenomeni secondarii.
Tempo cui avvenne la guarigione.	Numero dei morti.	Quoziente riferito al 100 immunizzati colpiti dalla difterite.	Tempo trascorso tra la injezione preventiva e la morte.	Cause speciali che contribuirono all' esito letale.	
"	8	"	"	"	44
"	"	"	"	"	"
Decorso benigno.	"	"	-	"	"
"	"	"	"	"	1
"	"	"	"	"	10
orma mite.	"	"	-	"	"
"	"	"	"	"	"
Forme ggerissime.	"	"	"	"	"
Forma leggera.	"	"	"	"	"
Forme leggere.	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	1	"	"	"	"
damento sai mite.	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	1				
"	9	"	"	"	45

cisa-
zione

…plessiva-mente.	I fenomeni secondarii …mpagnarono le injezioni preventive. Natura e decorso di questi	E… Andamen… a… con… in parag…
…,245		
4	Nessun fenomeno secondario.	
12	Id.	
12	Eruzione scarlatiniforme dileguatasi ben presto.	
410		
7	Nessun fenomeno secondario.	
20	Id.	In una fam… di difterit… lassi tutti i… Questo sol… terite, di…
30	Id.	
58	Id.	
5	Id.	Non si ebb…
120		
50	Id.	Si ottenne l… mia, inizi… per diffon… più differi…
22	Id.	Non s…
36	Id.	
6	Id.	
150	Id.	
26	Id.	
290		
5,683		

demia. posteriormente entive, al gruppo zzati i immunizzati.	*Osservazioni.*
iulli, uno ammalò ti alla sieroprofi- ɔ uno, che sfuggì. o, ammalò di dif- sieroterapia.	
ifterite in quelle	* Non contrasse la difterite precisamente una giovinetta, in cui l'injezione fu ripetuta dopo 2 mesi.
zione della epideoni più propizie non si è avuta .	
di difterite to.	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicazione	
	Provincia.	Comuni.
23	Bologna (*segue*). . .	Granaglione, S. Giovanni in Persic
		Bologna . . . .
		Id. . . . .
		Id. . . . .
		Id. . . . .
		Bagni Porretta . . . . . .
		Bentivoglio . . . .
		Casal Fiumanese . . . . .
		Castello di Serravalle . . . .
		Granaglione . . . .
		Loiano . . . .
		Molinella. . . . .
		Monghidoro . . . .
		Praduro e Sasso. . . . .
		Sala Bolognese . . . . . .
		S. Giovanni Persiceto . . .
		S. Pietro in Casale . . . . .
		Savigno . . . .
		Vergato . . . .
		Ozzano nell' Emilia . . . . .
		A r

emia. posteriormente ative, l gruppo zati immunizzati.	*Osservazioni.*
ò.	* In Granaglione. (a) Oltre 280 in Granaglione.
dopo le injezioni ' infezione.	
o le injezioni dalla infezione.	

	Totale dei comuni.	Anno dell' applicazione.	Complessivamente
. . .	246	"	7,7
. . .	"	1898	
	1	"	
. . .	"	1897-1898-1899	2
. . .	"	1899	
llo) . .	"	1901	1
. . .	"	1902	1
. . .	"	1902	1
. . .	"	1902	
. . .	"	1902	
	8	"	1
. . .	"	1900	
. . .	"	1900	
. . .	"	1900	
. . .	"	1900	
. . .	"	1900	
. . .	"	1900	
. . .	255	"	8,0

L'e

Numero d'ordine.	Numero degli individui immunizzati.					Tempo trascors… fra la inoculazione profilattic… della malattia. (Durata della imm…
	…iva-.	Che non contrassero la difterite.		Che contrassero la difterite.		
		Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	
	1	7,617	"	154	"	"
26	1	1	"	"	"	"
	1	1	"	"	"	"
27	1	21	"	"	"	"
	4	4	"	"	"	"
	4	14	"	"	"	"
	4	14	"	"	"	"
	0	38	"	2	"	Dopo 40 giorni
	6	6	"	"	"	"
	9	69	"	"	"	"
	8	166	"	2	"	"
28	1	1	"	"	"	"
	9	5	"	4	"	"
	2	1	"	1	"	"
	2	2	"	"	"	"
	2	2	"	"	"	"
	5	74	"	1	"	Dopo circa un m…
	1	7,869	"	162	"	"

...o.

...e.

...so ed esito della difterite negli immunizzati. | che

...gione.	Morte.				
Tempo in cui avvenne la guarigione.	Numero dei morti.	Quoziente riferito a 100 immunizzati colpiti dalla difterite.	Tempo trascorso tra la injezione preventiva e la morte.	Cause speciali che contribuirono all' esito letale.	Numero degli individui che presentarono fenomeni secondarii
»	9	»	»	»	45
»	»	»	»	»	—
»	»	»	»	»	—
»	»	»	»	»	?
»	»	»	»	»	—
»	»	»	»	»	—
»	»	»	»	»	?
»	2	»	»	»	?
»	»	»	»	»	1
»	»	»	»	»	2
»	2	»	»	»	? 3
»	»	»	»	»	—
»	3	»	»	»	—
Forma leggerissima.	»	»	»	»	—
»	»	»	»	»	—
»	»	»	»	»	—
»	1	»	Dopo circa un mese.	Croup.	—
»	15	»	»	»	48

Angelo ...vinciale

pidemia.	Osservazioni.
ia posteriormente eventive, lo al gruppo :nizzati gli immunizzati.	
	Il bambino era figlio del Dottor Angelo Pavone, allora Medico Provinciale di Modena.
ılpite dalla difterite isparmiati solo due) subito l'injezione	
nella famiglia non :rite solo i 4 preven-	
:lla dift'rite nelle ıali era stato limi-	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applicaz	
	Provincia.	Comuni.
31	Arezzo	Cortona . . . .
		Badia Tedalda . . . . .
		Bucine (Frazione di Ambra) .
32	Firenze	Montespertoli* (Frazioni di Lu
		Galluzzo (Frazione Impruneta).
		Galluzzo (Frazione il Desco) .
		S. Croce sull' Arno . . . .
33	Grosseto	Scansano · . . . .
		Campagnatico . . . . .
		Castel del Piano . . . .
		Magliano Toscana . . .
		Manciano. . . . . . .
		Orbetello. . . . . . .

...idemia.	
...ia posteriormente ...eventive, ...lo al gruppo ...nizzati ...gli immunizzati.	***Osservazioni.***
...ollegio altri casi ...e. ...fterite nel comune. ...chi casi, e presto ...e. ...più colpita, l'epi- ...In diverse piccole ...e, furono colpiti i ...ati, rimasero inco- ...pure dopo 6 mesi ...a la difterite negli ...he essi seguitassero ...tamente e si limitò ...stante le pessime ...abitato. ...i di malattia. ...peggiare negli ...unizzati.	* Pubblicazione dei Dottori L. Venturi ed A. Medici, comparsa nel giornale « Il Pratico », 1898, nº 18.

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'ap[p]	
	Provincia.	Com[une]
37	Siena	Poggibonsi (Frazione Sta[...]
		Buonconvento . . .
		Gajole . . . . . .
		Murlo. . . . . .
		Buonconvento . . .
		Colle di Val d'Elsa . .
		Castelnuovo Berardenga (
		Siena (Collegio Tolomei)
		Siena (Brefotrofio) . .
		Siena (Ospedale)* . .
		Masse di Siena* . . .
		Montalcino (Frazione Cas[...]
		To[tale]

	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	-	[illegible]
	-	[illegible]	[illegible]
-	-	[illegible]	[illegible]
	-	[illegible]	[illegible]
-	-	[illegible]	4
- - -	-	[illegible]	[illegible]
- - -	-	[illegible]	[illegible]
[illegible]	-	[illegible]	[illegible]
- - -	-	[illegible]	[illegible]
- - -	-	[illegible]	[illegible]
- - -	-	[illegible]	[illegible]
- -	-	[illegible]	[illegible]
ste	-	[illegible]	[illegible]
	[illegible]		[illegible]
a. -	[illegible]		[illegible]
e. - -	[illegible]		[illegible]

Numero d'ordine.	Numero degli individui immunizzati.				¡Tempo t fra la inoculazione pro della m (Durata deli
	Che non contrassero la difterite.		Che contrassero la difterite.		
	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	
	10,552	»	195	»	
3:	30	»	»	»	
	13	»	2	»	1 dopo 3 giorni, l e m
	12	»	»	»	
	4	»	»	»	
	15	»	2	»	1 dopo 4 giorni, l'a e me
	152	»	8	»	
	205	»	13	»	5 dopo 25 giorni,
	74	»	»	»	
	85	»	»	»	
	700	»	3	»	Entro 3-4
	103	»	1	»	Dopo 1
	44	»	6	»	2 dopo 2 mesi,
	1,437	»	35	»	
	3.614	98.20	66	1.80	
	11,989	»	230	»	

Numero d'ordine.	I fenomeni secondarii accompagnarono le injezioni preventive. Natura e decorso di questi.	Andam co in par
3	Nessun fenomeno secondario.	Dopo d soltanto a
	Id.	
	Id.	
	Id.	Non si
	Mancarono nella grande maggioranza i fenomeni secondarii.	Si ebbero r
	Nessun fenomeno secondario.	
	Id.	
	Id.	Non si eb allo
	Id.	
	Ignorasi se si svilupparono fenomeni secondarii.	
	Eritema ed orticaria. (In un individuo, per ben 4 volte.)	Influe
	Nessun fenomeno secondario.	Nelle far

epidemia. — mia posteriormente preventive, rdo al gruppo munizzati degli immunizzati.	*Osservazioni.*
eventive, si ebbero terite con un decesso.	
ı famiglia altri casi ·ite.	
difterite, senza alcun immunizzati.	
ı difterite nel collegio nó verificatosi.	
	* Clinica del Prof. Patella.
l' andamento della ıia.	* Relazione fatta dal Dr Cesare Cosci, Ufficiale Sanitario, all' Accademia dei Fisiocritici di Siena nel 1901.
ticarono immunizza- ı difterite.	

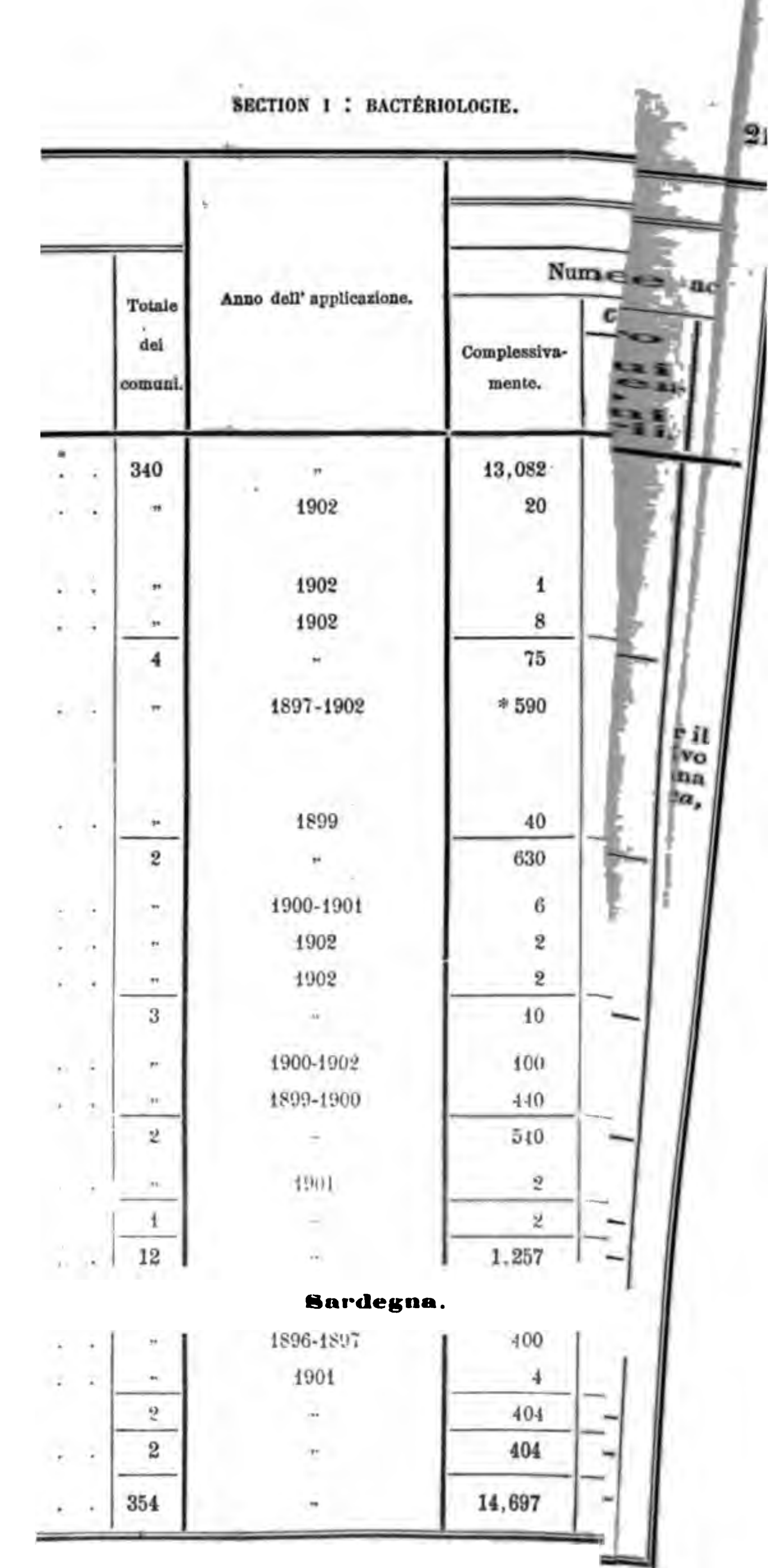
Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applica	
	Provincia.	Comuni.
42	Roma	Roma* . . . . . .
		Capranica di Sutri . . .
		Tc
43	Campobasso . . .	Montecilfone. . . . .
44	Teramo	Pietracamela. . . . .
		Totale degli Ab
45	Benevento	S. Bartolomeo in Galdo. .
46	Salerno	Cava . . . .
		Polla . . . .
		Totale d

' epidemia. — lemia posteriormente i preventive, uardo al gruppo nmunizzati o degli immunizzati.	*Osservazioni.*
,	* Pubblicazione fatta dal Dr Luigi Concetti (« Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1899, vol. XXV. »)
assi non si ebbero che ersone non assoggettate ventiva.	
i casi di difterite.	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applica	
	Provincia.	Comuni.
47	Bari	Bari . . . .
		Palo del Colle . . . .
48	Foggia	S. Giovanni Rotondo . .
49	Lecce	Carosino . . . . . .
		Mottola . . . . . .
		Taurisano, Palagiano, Galati
		Tota
50	Catanzaro	Cortale . . . . . .
		Curinga . . . . . .
		Totale
51	Girgenti	Porto Empedocle . .
		Villafranca Sicula . . .
		Bivona . . . . . .

l' epidemia.	
idemia posteriormente ıi preventive, ʒuardo al gruppo mmunizzati lo degli immunizzati.	*Osservazioni.*
ɔn ebbe seguito.	
preventive, si ebbero ifterite frà non immu-	* Cifra approssimativa.

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'applica	
	Provincia.	Comuni.
51	Girgenti (*segue*) . . .	Bivona . . . . . .
		Sambuca . . . . . .
		Villafranca Sicula . . .
52	Messina	Messina . . . . . .
		Motta d'Affermo. . . .
53	Palermo	Chiusa Sclafani . . . .
		Roccamena . . . . .
		Piana dei Greci . . . . .
54	Siracusa	Rosolini . . . .
		Siracusa . . . .
55	Trapani	Campobello di Mazzara. . .
		Totale
56	Cagliari	Sindia. . . . .
		Cagliari . . . .
		Totale dei
		TOTALE



Totale dei comuni.	Anno dell' applicazione.	Numero … Complessivamente.
340	"	13,082
"	1902	20
"	1902	1
"	1902	8
4	"	75
"	1897-1902	* 590
"	1899	40
2	"	630
"	1900-1901	6
"	1902	2
"	1902	2
3	"	10
"	1900-1902	100
"	1899-1900	440
2	"	540
"	1901	2
1	"	2
12	"	1,257
	Sardegna.	
"	1896-1897	400
"	1901	4
2	"	404
2	"	404
354	"	14,697

Numero d'ordine.		...ro degli individui immunizzati.				Tempo tra... fra la inoculazione profi... della ma... (Durata della ...
		...he non contrassero la difterite.		Che contrassero la difterite.		
		Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	
		12.831	-	251	-	-
51	G	18	-	2	-	Dai 15 ai 3...
		1	-	-	-	-
		5	-	3	-	Dopo 3 sett...
		68	-	7	-	-
52	M	590	-	-	-	-
		40	-	-	-	-
		[illegible]	-	-	-	-
53	P	6	-	-	-	-
		1	-	1	-	Dopo [illegible]
		2	-	-	-	-
		[illegible]	-	1	-	-
54	S	[illegible]	-	-	-	-
		[illegible]	-		-	
		[illegible]	-			
		[illegible]			-	
		[illegible]	-		-	-
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-
[illegible]	[illegible]		-	-	-	[illegible]
		[illegible]		-	-	-
		[illegible]	-	-	-	-
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-

o.

.

rso ed esito della difterite negli immunizzati.

che ac

gione. Tempo in cui avvenne la guarigione.	Morte. Numero dei morti.	Quoziente riferito a 100 immunizzati colpiti dalla difterite.	Tempo trascorso tra la injezione preventiva e la morte.	Cause speciali che contribuirono all' esito letale.	Numero degli individui che presentarono fenomeni secondarii.
"	22	"	"	"	55
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	1
Decorso benigno e rapido.	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	?1
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	2
"	1	"	"	Nefrite parenchimatosa.	"
"	"	"	"	"	"
"	1	"	"	"	2
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	1	12.5	"	"	?3
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"
"	"	0.0	"	"	"
"	23	9.0	"	"	58

r il
lvo
ma
sa,

epidemia.	
mia posteriormente preventive, ırdo al gruppo nunizzati degli immunizzati.	*Osservazioni.*
lella sieroprofilassi, il adici diminuì rispetto	* Questa cifra comprende 416 casi (per il 1897 e 1898) sui quali riferì il Dr. Ivo Bandi alla R. Accademia Peloritana il 4 marzo 1899 (*Riforma medica*, 1899).

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta	
	Stato.	Cittá ecc.
1	Austria-Ungheria . .	Bukarest (Clinica pediatrica universitaria).
2	Id. . .	Vienna (St-Annen-Kinder-Spital) (Klinik).
3	Id. . .	Croazia e Slavonia . . . .
4	Id. . .	Praga (Clinica pediatrica universitaria).
5	Id. . .	Doboz (Ungheria). . . . .
1	Bosnia-Erzegovina . .	"
2	Id. . .	"
1	Francia	Flaviac (villaggio a 7 chilom. da Parigi).

Dati relativi al siero impiegato.

…ienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente, e da chi.
	300-350	
	Id.	
	Id.	
	Id.	
	Id.	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta		
	Stato.	Città ecc.	
2	Francia (*segue*) . . .	-	I
3	Id.	Parigi	:
4	Id.	Id.	:
5	Id.	-	:
1	Germania	Wernersdorf	I
2	Id.	Halle	I
3	Id.	Bremen	I
4	Id.	Id.	S
5	Id.	Magdeburg	S
6	Id.	Berlino (Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinder-Kranken-haus).	A
7	Id.	Bielefeld	I
8	Id.	Berlino (Ospedale Charité) . .	C
9	Id.	Id. (Id.) . .	I

Dati relativi al siero impiegato.		
di provenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente, e da chi.
"	500	
"		
o Behring.		
"	"	Dal municipio.
) Behring.		
Id.		
Id.		
Behring.		
Id.	200-250	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'		
	Stato.	Città ecc.	
10	Germania (*segue*) . .	Berlino (Ospedale Charité) . .	S
11	Id.	"	F
12	Id.	"	F
1	Norvegia	Christiania (Clinica pediatrica).	.
2	Id.	"	
1	Olanda	Utrecht	
1	Russia	Governi di Kazan, Voronejo, Bessarabia, ecc.	
2	Id.	"	
3	Id.	Pietroburgo (Ospedale dei SS. Pietro e Paolo).	

ne. Titolo della pubblicazione relativa, giornale scientifico che la riporta.	Anno dell' applicazione.	
Riporto. . .	»	
utsche medic. Wochenschrift, 1898, N° 6), *att für Bakteriologie*, ecc., 1898, XXIV, *Therapie der Gegenwart*, 1899, p. 534), *che Rundschau*, 1900, p. 447).	1897-99	
(*Centralblatt für Bakteriologie*, 1896, 16).	1896	
sch (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 12, p. 694), *Centralblatt für Bakterio-* 7, XXII, 360).	1897	ver sio
Totale. . .	»	
(*Centralblatt für Bakteriologie*, ecc., ., p. 650).	1896	
(*Centralblatt für Bakteriologie*, 1896, 2).	1896	
Totale. . .	»	
(*Centralblatt für Bakteriologie*, ecc., XI, p. 157).	1902	er io
Totale. . .	»	
Revue d'hygiène, 1899, p. 460) . . .	?	
censione sopracitata di Broido) . . .	?	
ensione sopracitata di Broido, ed *Archiv* *rheilkunde*, vol. 34, 1902).	?	
A riportare. . .		

ati relativi all' accidente epidemico per cui si ricorse alle inje

Numero d'ordine.		Gruppo di popolazione colpito dalla difterite.	Estensione e gravità dell' epidemia prima delle injezioni preventive. Numero dei casi di difterite.	Numero dei decessi.	S accertat batt
		"	"	"	
10	Ge	Ospedale infantile (clinica pediatrica).	Casi frequenti di difterite che si verificavano nel reparto bambini dell' Ospedale Charité.	"	batte
11		Famiglie.	"	"	
12		1 famiglia.	2	"	
		"	"	"	
1	N	Ospedale.	Alcuni casi.	"	batte
2		Famiglie.	"	"	
		"	"	"	
1	Ol	Famiglie.	"	"	batte
		"	"	"	
1	R	Famiglie.	"	"	
2		Id.	"	"	
3		Ospedale. Reparto scarlatinosi.	"	"	batte
		"	"	"	

	Dati relativi agli individui imm	
a.	Grado in cui erano esposti al contagio difterico	
	prima delle injezioni preventive.	dopo delle medesime
tti dalle più sva- e mor- carlati-	"	"
	"	"
adulti.	Vi erano nella casa 2 ammalati di difterite.	Seguitarono a viver nelle stesse condizio
, 7 adul- ambini mmalati ite ma-	In 5 bambini si trovarono nella bocca bacilli somiglianti a quelli della difterite; ma soltanto in uno di essi tali bacilli erano patogeni per la cavia.	"
	"	"
ni.	Convivevano cogli ammalati nella stessa casa.	Seguitarono a viver nelle stesse condizio
	Convivevano cogli ammalati in condizioni che rendevano impossibile l'isolamento.	Id.
	Id.	Id.
ni osi.	"	"

Dati relativi al siero impiegato.		
ıvenienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unità immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente, e da chi.
ıring.	200-250	
aring.	200	
.oux.	300-1200 u. i. contenute in 5-20 cm. c.	
Instituto ›cht.		

Dati relativi al siero impiegato.		
…nienza.	Dose media injettata a ciascun individuo, espressa in unitá immunizzanti.	Se il siero fu fornito gratuitamente, e da chi.
k ene).	200-800 u. i. contenute in un m. c. di siero.	Dal municipio di New-York.
siero .		
k.	200-300	Id.
. School	50-500 asseconda dell' età.	
	100 u. i. a quelli di 1 anno; 250 a quelli da 2 a 6 anni; 300-500 u. i. a quelli di età superiore ai 6 anni.	
	100-300	
tute edicine.		

ERITE

da, Russia, e negli Stati Uniti d'America,

ica.

e sull'epidemia.

...ione.		
...utore della pubblicazione relativa ...ornale scientifico che la riportò.	Anno dell' applicazione	
...ntralblatt für Bakteriologie und Parasi-...le, 1895, XVII, 776).	1894	
...er (13° Congresso di Medicina interna in ..., Aprile 1895) (*Rivista d'Igiene e Sanità* ...a, 1895, 470).	1894-1895	
...(*Wiener Klinische Wochenschrift*, 1895,	1894-1895	
...ius (*Prager medicinische Wochenschrift*, ...N° 19).	1898-1899 e 1899-1900	... grave.
		...messi col ...ingresso.
...e Torday (Riportato dal Dr. Giovanni Pa-...una sua memoria apparsa nella *Rivista* ..., ecc., 1897, 506).	1895	
Totale. . .	»	
...ufficiale del 22 Luglio 1897 (*Centralblatt* ...*kteriologie und Parasitenkunde*, 1898, ...568).	1896	...malatosi ...stadio ...risultati
...ufficiale (*Veröffentlichungen des Königl.* ...*Gesundheitsamtes*, 1900, p. 331).	1897	
Totale. . .	»	
...(*Revue d'hygiène*, 1899, t. 21, p. ...) .	1899	
St-Etienne X Congresso Internazionale d'Igiene ...grafia di Parigi, 1900).	1900	
A riportare . . .	»	

ıia. eriormente ve, ·ruppo i ;mmunizzati.	*Osservazioni.*
ifteriche non si e rimasero limi-	
	* Aveva una scarlattına straordinariamente grave.
:he nel Reparto	
:he nel Reparto	
	* Bambini, con affezioni delle vie aeree, ammessi col sospetto di difterite, ed immunizzati al loro ingresso.
· degli immuniz- ei bambini esis-	
ıi, non si osservò sa della difterite · erano state visi-	* Togliendo i 10 affetti da scarlatina; 1 ammalatosi dopo 4 settimane; 3 che si trovavano nello stadio prodromico della difterite, il numero dei risultati negativi si riduce a 21.
nti la scuola, ma casi di difterite.	
arrestata quasi	

ne. ore della pubblicazione relativa nale scientifico che la riportò.	Anno dell' applicazione	
Riporto. . .	»	
tsche medic. Wochenschrift, 1898, N° 6, *latt für Bakteriologie*, ecc., 1898, XXIV, *Therapie der Gegenwart*, 1899, p. 534), *sche Rundschau*, 1900, p. 447).	1897-1899	O sono pre- wyk se ne contrasse zazione, ed ente nota.
(*Centralblatt für Bakteriologie*, 1896, 16).	1896	
sch (*Berliner klinische Wochenschrift*, 32, p. 694), (*Centralblatt für Bakterio-* II, p. 360).	1897	
Totale. . .	»	
(*Centralblatt für Bakteriologie*, ecc., , p. 650).	1896	
h (*Centralblatt für Bakteriologie*, ecc., , p. 342).	1896	
Totale. . .	»	
(*Centralblatt für Bakteriologie*, 1902, 157).	1902	
Totale. . .	»	
Revue d'hygiène, 1899, p. 460) . . .	?	
ecensione sopracitata di Broido) . . .	?	o una stati-
Recensione sopracitata di Broido, ed *ür Kinderheilkunde*, vol. 34, 1902).	?	
nsione sopracitata di Broido). . . .	?	
A riportare. . .	»	

Numero d'ordine.		Numero degli individui immunizzati.					inocul…
			Che non contrassero la difterite.		Che contrassero la difterite.		
		Complessivamente.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	(D
		1,244	1,194	-	50	-	
10	Germ	(a) 40	39	-	(a) 1	-	
11	I	45	44	-	1	-	1
12	I	5	5	-	-	-	
		1,322	1,270	96.0	52	4.0	
1	Nor	44	43	-	1		
2	I	7	7				
		51	50	98.0	1	2.0	
1	Olan	72	71	-	1	-	
		72	71	98.61	1	1 39	
1	Rus	3,925	3,850	-	* 75	-	In 4 in gli
2	Id	3,905	3,840	-	* 65	-	
3	Id	109	102	-	7	-	
4	Id	57	56	-	1	-	
		7,996	7,848	-	148	-	

...nte ...zati.	*Osservazioni.*
	(a) Slawyk riferisce su 500 casi, di cui 460 sono precisamente quelli di Löhr; per cui allo Slawyk se ne attribuiscono soli 40. — Di questi, uno contrasse la difterite 24 giorni dopo della immunizzazione, ed è precisamente il caso di cui nella precedente nota.
	* Cifra molto approssimativa.
	* Cifra molto approssimativa, — secondo una statistica raccolta da Schabad.
...amente,	

Numero d'ordine.	Luoghi in cui fu fatta l'i		
	Stato	Città ecc.	
8	Inghilterra e Stati Uniti d'America (*segue*).	St-Johnsbury-Vermont (America)	J
9	Id.	Boston (St-Mary's Infant Asylum)	V
10	Id.	-	J.
11	Id.	-	S
12	Id.	-	J
13	Inghilterra	-	I

one. .itore della pubblicazione relativa ɔrnale scientifico che la riportò.	Anno dell' applicazione.	ti.
Riporto. . .	"	
y (*Medical Record*, 1898, N° 1423) . .	1897	
es(*Boston Medical and Surgical Journal*, ol. CXXXIX, p. 36).	1897	›ilmente inferiore al ›bini appartenenti a ›o alle injezioni pre-
·sky (*Archives of Pediatrics*, March, 1899)	?	
Adams (*Archives of Pediatrics*, June,	?	›istrato per bocca. ›la difterite, aveva ›i tossina.
Münchener medic. Wochenschrift, 1899,	1899	
›ercy (*The Lancet*, 1901, N° 4) . . .	?	
Totale . .	"	

Numero d'ordine.		Numero degli individui immunizzati.					inoculat… (D…
		Complessivamente.	Che non contrassero la difterite.		Che contrassero la difterite.		
			Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	Cifra assoluta.	Quoziente riferito a 100 inoculati.	
		9,771	9,712	»	79	»	
8	Ing… «	*221	221	»	»	»	
9	Id.	50	50	»	»	»	
10	Id.	*200	199	»	*1	»	
11	Id.	422	405	»	17	»	In me… Temp… Temp… 24 g…
12	Id.	60	60	»	»	»	
13	Ing…	35	35	»	»	»	
		10.779	10,682	99.1	97	0.9	

epidemia. emia posteriormente preventive, ardo al gruppo munizzati degli immunizzati.	*Osservazioni.*
o spazio di 2 mesi, non si ifterite; mentre fra quelli ti le scuole, i casi di ma-re abbastanza frequenti. ero più casi di difterite. bambini non vennero nuo-parvero allora nuovi casi tiplicarono con frequenza i bel nuovo immunizzati	* Cifra approssimativa, e probabilmente inferiore al vero, perchè l'A. parla dei bambini appartenenti a 221 famiglie, le quali aderirono alle injezioni preventive.
	* Il siero antidifterico fu somministrato per bocca. L'unico bambino chè contrasse la difterite, aveva vomitato il latte contenente l'antitossina.
ebbero più casi di difterite difterite nell' ospedale.	

INDICE

Pagine.

HYGIÈNE.

PREMIÈME SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Troisième question. — *De la valeur du sérum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

Rapport présenté par M. le Dr C. H. H. SPRONCK,
Professeur à l'Université d'Utrecht.

Comme l'injection préventive du sérum antidiphtérique se pratique fort rarement en Hollande, les observations dont je puis disposer sont d'un nombre assez restreint; elles portent sur 93 enfants sains faisant partie de familles dont un ou plusieurs membres étaient atteints de diphtérie.

Dans la plupart des cas, on injectait à cet effet 5 centimètres cubes d'un sérum renfermant 200 à 250 unités antitoxiques.

Parmi ces enfants traités préventivement, un seul fut atteint de diphtérie quinze jours après l'injection de 5 centimètres cubes de sérum. Ce cas fut suivi de guérison après une injection de 20 centimètres cubes.

Une fois seulement on observa, après l'injection préventive, une légère élévation de la température; mais cet état fébrile fut d'une fort courte durée. D'autres effets nuisibles n'ont pas été constatés.

On peut donc conclure que 98 à 99 p. c. des enfants traités n'ont pas été atteints de diphtérie dans les quatre semaines qui ont suivi l'injection.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Troisième question. — *De la valeur du serum antidiphtérique au point de vue de la prophylaxie.*

Rapport présenté par M. le Dr FRANÇOIS DE TORDAY,
Médecin-adjoint de l'hôpital des enfants « Stéphanie », à Budapest.

En Hongrie, on s'est servi en même temps du sérum anti-diphtérique lans un but de prophylaxie et en vue du traitement.

Dans un premier rapport daté du 1er octobre 1894, M. le professeur ean de Bókay, directeur de l'hôpital « Stéphanie » des enfants malades, Budapest, annonçait déjà sa grande confiance dans le pouvoir préventif ı sérum antitoxique de la diphtérie. Les premières expériences furent tes au pavillon de la rougeole où se trouvaient quelques malades eints de diphtérie. Les injections prophylactiques arrêtèrent l'endémie htéritique du pavillon de la rougeole, quoique les malades fussent très disposés à l'infection diphtéritique. La confiance dans la valeur phylactique du sérum anti-diphtérique augmenta encore à la suite nouvelles expériences.

es salles des malades à l'hôpital Stéphanie sont bien isolées, on y nd toujours toutes les précautions possibles pour éviter l'infection htérique des enfants soignés à l'hôpital. Les cas douteux sont voyés à l'hôpital des maladies infectieuses de la capitale; aussi rive-t-il rarement qu'on se trouve en présence d'un malade diphtéque parmi les malades de cet hôpital.

En conséquence on ne pratique d'injections prophylactiques contre la iphtérie que dans le cas où l'infection d'un ou de plusieurs malades es rend nécessaires. Ces injections sont faites alors systématiqu pendant trois à quatre semaines. Ces circonstances expliquent po

le nombre des injections prophylactiques n'est pas très important. Les rapports annuels de l'hôpital Stéphanie montrent que depuis l'année passée 912 enfants ont été injectés avec du sérum antidiphtérique dans un but prophylactique. 334 étaient des malades du pavillon de la rougeole.

De ces 912, sept seulement furent atteints de la diphtérie; deux des morbilleux le lendemain de l'injection prophylactique, les autres vingt et un à trente jours après l'inoculation préventive. M. le professeur Jean de Bókay emploie pour les injections prophylactiques antitoxiques 200 à 500 unités de sérum.

La quantité de sérum à injecter dépend de son activité. Les injections sont faites avec les mêmes précautions que les injections curatives. Les expériences de M. Jean de Bókay dans son hôpital lui font déclarer qu'il croit que la durée de l'effet préventif des injections prophylactiques est à peu près de trois semaines.

Il est convaincu que l'augmentation de la dose injectée n'augmente pas la durée de l'immunité contre l'injection diphtérique.

M. le Dr Jules Gross, médecin en chef de l'hôpital Brody des enfants malades, est du même avis. Au courant des années 1899 à 1902, 712 enfants malades furent injectés dont neuf furent cependant atteints de la diphtérie. Quatre d'entre eux montrèrent les symptômes de la diphtérie le lendemain de l'injection prophylactique, deux tombèrent malades de la diphtérie onze à douze jours, deux dix-neuf à vingt jours après l'inoculation prophylactique. Dans le rapport de cet hôpital il y a un cas intéressant et curieux : dans une famille où l'on injecta prophylactiquement les quatre frères d'une enfant atteinte de diphtérie, aucun de ceux-ci ne fut infecté. Mais la sœur du malade qui n'eut pas d'injection fut amenée cinq jours plus tard à l'hôpital avec une diphtérie des plus graves.

M. le Dr Sigismond de Gerlóczy, médecin en chef de l'hôpital des enfants malades infectieux de la capitale Budapest annonce que du 17 novembre 1902 au 15 mars 1903, 385 malades de cet hôpital furent injectés prophylactiquement contre la diphthérie. On a pratiqué les injections prophylactiques dans les pavillons des différentes maladies infectieuses où se trouvaient plusieurs cas de diphtérie. Ces malades restèrent ensemble, les malades atteints de la diphtérie furent éloignés. Des enfants préventivement inoculés 299 étaient scarlatineux, 74 avaient la rougeole, 12 la coqueluche.

Parmi les morbilleux un fut atteint de diphtérie vingt-quatre heures après l'inoculation; parmi les scarlatineux, deux le second et le quatrième jour; cinq, vingt à vingt-quatre jours après l'inoculation.

MM. les Drs Gross et Gerlóczy employèrent aussi 200 à 500 unités antitoxiques de sérum antidiphtérique.

M. Behring annonçait déjà au courant de l'année 1894 que de bons résultats de l'immunisation prophylactique contre la diphtérie avaient été obtenus en Allemagne. Ce fait encouragea M. Jean de Bókay à en faire l'essai parmi la population pauvre et peu intelligente, dispersée dans de petits villages, logeant dans des chaumières et des étables malsaines, dans des conditions où l'isolement rigoureux des malades et une désinfection sérieuse ne peuvent pas être faits. L'*Union de la Croix-Rouge* dans toute la Hongrie voulut bien supporter les frais de cette expérience. Le gouvernement désigna le comitat Békés, où il y avait en ce temps-là une grande épidémie diphtérique. L'interne de l'hôpital Stéphanie, M. le Dr François de Torday, fut chargé de faire des expériences sur la valeur des injections prophylactiques contre la diphtérie. Dans le courant d'un mois (du 25 mars au 29 avril 1895) il traita 62 malades diphtéritiques avec du sérum antitoxique de Behring. Ces enfants logeaient ensemble avec 66 sœurs et frères. On ne les sépara pas, mais on leur injecta prophylactiquement 200 unités antitoxiques du même sérum. Un seul tomba malade de la diphtérie un ou deux jours après l'inoculation.

Dans le même comitat, où la population est logée dans des conditions d'insalubrité très grandes, dispersée dans de petits villages, quelques mois plus tard, en novembre de la même année, M. Fr. de Torday traitait 99 enfants diphtériques avec du sérum. Les 118 sœurs et frères furent immunisés prophylactiquement avec le même sérum. Ces 99 enfants inoculés prophylactiquement étaient de 48 familles.

Avant l'injection prophylactique, ils avaient déjà été pendant un à huit jours en rapport avec leurs sœurs et frères diphtériques.

Des immunisations générales de tous les enfants d'un village infecté de diphtérie furent faites deux fois en Hongrie. L'une eut lieu dans le comitat Békés, au village de Doboz. La population était de 4,911 habitants, dont 30 furent atteints de diphtérie pendant la période de janvier 1895 au 9 avril 1895.

L'épidémie était à son plus haut degré du 25 mars au 9 avril.

Pendant ce temps, 13 enfants étaient atteints de la diphtérie. Dans tout le comitat il n'y en avait pas beaucoup plus.

Ces circonstances décidèrent M. le Dr Torday à faire une immunisation générale parmi les enfants du village.

Des 4,911 habitants de ce village, 152 avaient l'âge de 0 à 1 an; 1,323 de 1 à 10 ans, dont 494 enfants, c'est-à-dire 35 p. c. des enfants de 0 à 1 an furent injectés préventivement. Parmi les enfants que les parents soumirent volontairement à l'injection prophylactique, il y en avait

qui souffrait déjà de la diphtérie. Ce fut le dernier cas qui se produisit à partir de cette date et dans les trois premiers mois suivants.

L'épidémie du village Doboz fut coupée par l'immunisation générale contre la diphtérie.

Les résultats du Dr Kármán, interne de l'hôpital Stéphanie, sont conformes à ceux du Dr Torday.

Dans le petit village de Szokond, au comitat de Szatruás, 22 enfants furent atteints de la diphtérie au courant des mois d'avril-septembre 1895; Kármán injecta aux 114 enfants de ce village 200 unités d'antitoxine. La diphtérie cessa.

Pendant les deux mois suivants, un seul cas apparut, et cela parmi ceux qui ne furent pas immunisés.

Les deux villages Doboz et Szokond sont les seuls où on immunisa, à l'occasion d'une épidémie diphtérique, la majorité des enfants du même village. Les frères et les sœurs, aussi bien que les enfants voisins des diphtériques, furent immunisés par leur médecin ou par le médecin de la mairie.

Les résultats connus attestent la valeur des injections prophylactiques. Les chiffres détaillés de ces mesures hygiéniques, faites souvent et partout dans le pays, ne sont pas publiés dans le rapport hygiénique du gouvernement.

Les faits connus en Hongrie montrent qu'on peut donner aux adultes, en leur injectant 200 à 300 unités d'antitoxine de sérum antidiphtérique, une immunité durant à peu près trois semaines, et que cette durée ne peut pas être prolongée en augmentant la dose.

L'injection doit être répétée si l'on désire prolonger la durée de l'immunisation.

Les injections sont inefficaces si l'organisme est déjà infecté. Elles n'ont jamais de conséquences fâcheuses. Les exanthèmes consécutifs à l'injection du sérum se sont montrés rarement.

Tels sont, en résumé, les résultats des observations faites en Hongrie par MM. Bókay, Gerlóczy, Gron, Kármán et Torday, et qui justifient l'avis que M. le professeur Bókay exprimait dans les termes suivants en 1896 : « Les expériences sur la valeur des injections prophylactiques contre la diphtérie, faites dans mon hôpital et dans le pays, par mes internes, fortifient ma confiance dans cette mesure hygiénique. Je suis entièrement d'accord avec M. Behring, qui dit que c'est le devoir des médecins et des pouvoirs publics de faire pratiquer partout et dans chaque cas les injections prophylactiques. »

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Quatrième question. — *Unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux.*

Rapport présenté par M. le Dr Léon GRIMBERT,
Docteur ès sciences,
Professeur agrégé à l'École supérieure de pharmacie,
Pharmacien en chef de l'hôpital Cochin à Paris.

La question de l'unification des méthodes d'analyse bactériologique des eaux, soulevée au Congrès d'hygiène de 1900, a rencontré une certaine opposition de la part de quelques membres. « Fixer, disaient-ils, d'une manière définitive un mode opératoire, c'est supposer que la technique adoptée n'est plus susceptible de perfectionnements, c'est par là même fermer la voie aux progrès futurs. »

Cependant, nous voyons que les chimistes, quand il s'est agi de déterminer les conditions dans lesquelles devaient être effectuées les analyses d'eau, de vin, de produits alimentaires, n'ont pas hésité à s'entendre sur un mode opératoire unifié, à seule fin de rendre les résultats comparables. Est-ce à dire que leurs procédés ne peuvent plus être améliorés?

Le vœu formulé par le dernier Congrès n'a d'autre but, à mon avis, que d'offrir aux bactériologistes une marche générale uniformisée permettant de rendre également comparables les résultats obtenus. Cette marche, si elle est adoptée, ne peut être que provisoire; elle devra céder la place à d'autres méthodes plus parfaites quand elles auront fait leurs preuves, et qu'un nouveau Congrès les aura sanctionnées. A côté du procédé officiel, rien n'empêchera le bactériologiste de se servir de la technique qu'il jugera préférable pour son édification personnelle.

L'unification des méthodes d'analyse bactériologique des eaux

implique l'unification des milieux de culture et l'unification des procédés de diagnostic des bactéries.

UNIFICATION DES MILIEUX DE CULTURE.

Si l'emploi de milieux chimiquement définis était possible, la question serait vite tranchée; malheureusement, les milieux chimiques ne conviennent qu'à un petit nombre de bactéries et ne peuvent guère servir que comme élément de diagnostic, et nous sommes forcés d'avoir recours aux milieux usuels tels que bouillons, peptone, gélatine, etc. Pour ces derniers, une unification idéale est impossible à réaliser à cause des substances complexes qui entrent dans leur composition et dont la connaissance exacte échappe à l'analyse la plus minutieuse. La constitution d'un bouillon, d'une gélatine, d'une peptone, encore qu'elle nous soit à peu près inconnue, varie d'un échantillon à l'autre, et il ne viendra à l'esprit de personne d'exiger dans leur préparation une identité impossible à obtenir. Mais on peut, au moins, s'entendre sur la manière de les préparer et ce serait déjà un grand pas de fait. Pour atteindre ce but, il faudrait que des expériences précises fussent entreprises dans les laboratoires sur la valeur des méthodes en usage, sur la raison d'être de telle ou telle pratique imposée par la routine, sur le choix des matériaux à employer. Et, si ce n'était pas trop exiger, je voudrais voir le bactériologiste apporter lui-même tous ses soins à cette partie de la technique au lieu de l'abandonner le plus souvent à son garçon de laboratoire.

Comme il s'agit ici de recherches ayant un but bien déterminé et limité, je ne verrais pas d'inconvénients à simplifier nos milieux usuels, et je commencerais par supprimer le bouillon classique pour le remplacer par une simple solution de peptone.

Peptone. — Je sais d'avance qu'on va m'objecter que les peptones du commerce ne sont pas des corps définis, que deux échantillons de provenances différentes ne sont jamais identiques.

Ce sont, en effet, des mélanges en proportions variables d'albumoses précipitables par le sulfate d'ammoniaque et de peptone vraie, celle-ci ne s'y rencontrant parfois qu'en très faible quantité. Les unes sont neutres, les autres acides, d'autres alcalines. Leurs propriétés se ressentent naturellement de ces variations. Mais la peptone ne joue pas seulement le rôle d'aliment en bactériologie, elle sert encore de réactif en mettant en évidence la production d'indol par les bactéries, et cette propriété varie aussi suivant la nature de la peptone. Avec certaines marques commerciales la réaction pourra même être négative. Et il ne faut

pas songer à appeler l'analyse chimique à son aide pour faire un choix, car il n'existe aucune relation entre la quantité de peptone vraie contenue dans une peptone commerciale et sa propriété de donner de l'indol, celle-ci étant sous la dépendance du procédé de peptonification employé (¹). C'est ainsi que, d'après Péré, les peptones pancréatiques l'emportent de beaucoup sur les peptones pepsiques, celles-ci à leur tour laissant loin derrière elles les peptones chimiques.

Or, que demandons-nous à une peptone? D'être nutritive et de donner la réaction de l'indol. J'ai remarqué d'ailleurs que ces deux qualités marchaient en général de pair. Dans ces conditions, il ne nous reste qu'un seul moyen pratique d'essayer une peptone. C'est de l'ensemencer avec une culture pure de Bacille coli type et de rechercher la présence de l'indol au bout de quarante-huit heures.

Voici la technique que je propose :

Deux grammes de peptone sont dissous dans 100 centimètres cubes d'eau distillée, sans addition d'aucune autre substance.

La solution est neutralisée ou légèrement alcalinisée, portée à l'ébullition puis filtrée et répartie dans des tubes à essai qu'on stérilise à l'autoclave à 120° pendant quinze minutes. Un tube ensemencé avec une culture récente de *Bacillus coli*, est maintenu à l'étuve à 37° pendant quarante-huit heures. On y verse alors dix gouttes d'une solution de nitrite de potasse à 0.020 gramme p. c. et trente gouttes d'acide sulfurique pur. On devra obtenir une coloration rouge-groseille intense. Toute peptone qui ne répondra pas à cet essai devra être rejetée.

Je persiste à croire qu'on pourrait sans inconvénient remplacer le bouillon nutritif classique par une solution de peptone répondant à l'essai précédent, solution qui servirait de base à la préparation de la gélatine et de l'agar et dont on pourrait fixer la teneur en peptone à 2 p. c. par exemple.

Gélatine. — La gélatine occupe dans les procédés d'analyse bactériologique de l'eau une place importante, puisque c'est sur elle que repose la numération des bactéries et, la plupart du temps, la séparation des espèces. Malheureusement, les gélatines commerciales, outre leurs qualités marchandes, présentent de très grandes différences dans leur composition et dans la manière dont elles se comportent à l'autoclave. Les unes perdent vers 110° la propriété de faire prise par refroidissement; d'autres résistent à des températures supérieures à 120°.

(¹) L. Grimbert, « Diagnostic des bactéries par leurs fonctions bio-chimiques ». (*Archives de Parasitologie*, VII, n° 2, p. 254, 1903.)

La première chose à faire, si l'on veut établir la formule rationnelle de la préparation d'une gélatine nutritive, serait d'entreprendre une série de recherches sur les gélatines du commerce, d'étudier pour chacune d'elles : 1° la résistance aux températures élevées ; 2° l'état de consistance de la gelée qu'elle fournit pour une concentration donnée, en un mot son pouvoir gélifiant; 3° son acidité qui parfois est considérable, et par là la quantité de soude nécessaire à sa neutralisation.

Ces données permettront de faire un choix parmi les meilleures marques connues; puis, on fixera la marche à suivre pour la préparation du milieu nutritif; on notera exactement la durée de chaque passage à l'autoclave ainsi que la température à observer; on déterminera, enfin, le degré final d'alcalinité qu'elle doit conserver.

Cette question de la préparation de la gélatine a déjà préoccupé les bactériologistes des Etats-Unis. Le rapport, publié en 1898 par le comité de l'*American Public Health Association*, propose de n'accepter qu'une gélatine dont une solution à 10 p. c. resterait solide à 24° après avoir subi une stérilisation à 115° pendant quinze minutes.

On pourrait, en attendant mieux, adopter ces indications comme base d'une gélatine type. Reste à savoir si dans la préparation des milieux, avec une telle gélatine, la concentration de 10 p. c. ne devrait pas être portée à 12 p. c., comme on le fait dans un grand nombre de laboratoires.

J'aborde maintenant la question de l'alcalinité finale dont l'importance est considérable.

Je suis persuadé que la plupart des écarts qu'on observe dans la numération des bactéries proviennent de différences dans la réaction des gélatines employées, différences qui ont aussi leur retentissement dans l'aspect des colonies développées.

Le comité américain, dont je viens de parler, prescrit de neutraliser le bouillon et les autres milieux en se servant de phénolphtaleïne comme indicateur et d'ajouter ensuite 1.5 centimètre cube de soude normale par 100 centimètres cubes pour lui donner le degré d'alcalinité convenable, ou plutôt de l'additionner d'une quantité de soude telle qu'après stérilisation il soit nécessaire d'employer 1.5 centimètre cube d'acide chlorhydrique normal par 100 centimètres cubes pour le neutraliser.

Ici encore on pourrait adopter le titre proposé par le comité américain, quoique le chiffre de 1.5 me paraisse un peu fort.

En résumé, et à titre de simple indication, voici la technique que je proposerai pour la préparation de la gélatine nutritive destinée à l'analyse bactériologique de l'eau :

Faire dissoudre au bain-marie, dans un litre d'eau distillée,

20 grammes de peptone et 100 ou 120 grammes de gélatine répondant aux essais précédents; laisser refroidir à la température de 50°; neutraliser le milieu par addition d'une quantité suffisante de solution normale de soude, déterminée par un titrage préalable à la phénolphtaléine. Ajouter ensuite par 100 centimètres cubes de liquide, 1,5 centimètre cube de solution normale de soude, chauffer le tout au bain de vapeur, pendant vingt-cinq minutes. Filtrer et répartir dans les tubes et les vases appropriés; stériliser ensuite à 110° pendant quinze minutes.

* * *

Parmi les milieux de culture sur lesquels l'entente est à désirer, il me reste à parler des milieux colorés servant à différencier le Bacille coli du Bacille d'Eberth.

L'emploi de ces milieux reposent sur ce fait que l'attaque du lactose par le Coli-bacille donne naissance à des acides; par conséquent, tout milieu renfermant à la fois du lactose et un réactif coloré, capable de virer sous l'action des acides, pourra servir de réactif au Bacille coli et servira ainsi à le distinguer du Bacille d'Eberth qui est absolument sans action sur le lactose pur.

Le nombre de ces milieux est considérable; on peut dire que tous les indicateurs colorés ont été essayés avec plus ou moins de succès, et on se demande à quoi bon ce luxe de réactifs quand il s'agit tout simplement de constater si un milieu de culture est acide ou non.

Cela tient à ce que ces diverses préparations manquent de sensibilité; et il ne peut guère en être autrement. La plupart sont à base de gélose ou de gélatine nutritives plus ou moins alcalinisées; c'est surtout dans les milieux à base de phtaléine ou de couleur d'aniline décolorés par les alcalis que ce défaut de sensibilité se fait sentir; car cette décoloration ne peut être obtenue qu'à l'aide d'un excès d'alcali et ce dernier est ajouté au juger. Par conséquent, quand on a affaire à des Bacilles coli peu actifs, il peut arriver que la faible acidité qu'ils développent en attaquant le lactose soit insuffisante pour saturer l'excès d'alcali ajouté, et le virage ne se produit pas.

C'est sans doute pour remédier à ce défaut de sensibilité que Petruchsky, il y a une quinzaine d'années, a proposé l'emploi d'un petit-lait tournesolé qui jouit d'une certaine réputation en Allemagne. Malheureusement la préparation de ce milieu est fort délicate et n'est pas exempte de toute critique. En effet, de l'aveu de son auteur, le Bacille d'Eberth donne dans ce petit lait une réaction *légèrement acide*. Ceci suffirait à en faire rejeter l'emploi. Cette acidité provient de ce que

le petit lait en question renferme du glucose qui a pris naissance lorsque, pour coaguler la caséine, on a dû chauffer le lait avec de l'acide chlorhydrique étendu.

Je viens à mon tour proposer, pour remplacer le petit-lait tournesolé, un milieu beaucoup plus simple, plus sensible et que tout le monde peut préparer dans son laboratoire. Il s'agit d'une solution peptonée de lactose pur, parfaitement neutre et additionnée de teinture de tournesol sensible.

Pour cette préparation, trois choses sont nécessaires :

1° *Du lactose pur :* Il est indispensable de s'assurer de la pureté du sucre de lait, et le meilleur réactif est encore le Bacille d'Eberth lui-même. Si le sucre est pur, le milieu que nous allons décrire, ensemencé avec le Bacille d'Eberth, ne doit jamais virer au rouge, quel que soit le temps après lequel on examine la culture.

2° *De la peptone.* — Ici la nature de la peptone a peu d'importance. Il faut choisir une peptone donnant une solution peu colorée et ne possédant pas de réaction alcaline;

3° *Une teinture de tournesol sensibilisée,* c'est-à-dire possédant une teinte violacée intermédiaire entre le bleu et le rouge et virant facilement sous l'influence de la moindre trace d'acide ou d'alcali.

La neutralisation de notre solution est obtenue au moyen du carbonate de chaux pur et bien lavé, exempt de carbonate de soude.

Dans une capsule de porcelaine, on porte à l'ébullition la solution suivante :

Lactose pur	2 grammes
Peptone	50 centigrammes
Eau distillée	100 grammes.

On y ajoute une petite quantité de carbonate de chaux pur. On filtre au bout de cinq minutes et on s'assure par la teinture de tournesol que le liquide a une réaction neutre. La solution est alors filtrée à la bougie et répartie dans des tubes à essai stérilisés. On ajoute ensuite dans chaque tube une quantité suffisante de teinture de tournesol préalablement stérilisée à l'autoclave et on les place en observation à l'étuve à 37° pendant quarante-huit heures.

Ensemencé dans ce milieu, le Bacille d'Eberth se cultive bien, mais ne donne lieu à aucun changement de teinte même au bout de quinze jours.

Le Bacille coli le fait virer rapidement au rouge.

Après l'unification des milieux de culture, occupons-nous de l'unification des méthodes d'analyse.

Celles-ci se divisent en deux groupes :

1° Numération des bactéries ;
2° Recherche des microbes pathogènes.

NUMÉRATION DES BACTÉRIES.

La numération des germes contenus dans une eau d'alimentation est la partie de l'analyse bactériologique qui a le plus besoin d'être soumise à des règles bien déterminées.

La numération peut fournir d'utiles indications sur le régime d'une eau à la condition d'être répétée à des époques variées, tandis qu'il est rare qu'une seule numération effectuée à un moment quelconque puisse être de grande utilité, à moins qu'elle ne décèle dans cette eau une quantité tout à fait considérable de germes.

Telle qu'on la pratique, la numération des bactéries est une opération de pure convention puisqu'elle ne tient compte que des germes qui peuvent pousser à la température de la chambre, laissant ainsi de côté les espèces pour lesquelles la température de l'étuve est indispensable et aussi les espèces anaérobies.

Je ne crois pas qu'il y ait intérêt à vouloir remplacer la gélatine par un autre milieu supportant une température plus élevée.

Les germes de l'eau habitués depuis longtemps à une température relativement basse trouvent dans la gélatine un milieu de culture particulièrement favorable ; de plus, la gélatine, à cause de son point de fusion peu élevé se prête mieux que d'autres milieux à la répartition des germes après dilution.

Je propose donc de continuer à se servir de la gélatine pour la numération des germes de l'eau.

Cette opération comporte diverses phases :

1° Le prélèvement de l'échantillon, comprenant : *a)* les conditions locales dans lesquelles l'eau est recueillie au moment du prélèvement ; *b)* les soins avec lesquels les échantillons prélevés sont transportés et conservés jusqu'à leur utilisation ;

2° La dilution convenable de l'eau ;

3° Le milieu dans lequel on doit l'ensemencer pour faire la numération des colonies ;

4° Le temps après lequel on doit compter les colonies.

Nous allons passer successivement en revue ces divers points.

1° *Prélèvement des échantillons.*

Il me semble que sur ce point, il suffit de dire qu'il faut prélever l'eau dans des vases stérilisés en s'entourant de toutes les précautions nécessaires pour éviter une contamination accidentelle; car il n'est pas possible de prévoir tous les cas qui peuvent se présenter et un bactériologiste saura toujours s'inspirer des circonstances pour opérer dans les conditions les plus convenables. Aussi faut-il décider que nul prélèvement ne pourra être fait que par des personnes compétentes.

La numération devra être effectuée sur place, toutes les fois que cela sera possible; dans le cas contraire, le transport de l'échantillon devra avoir lieu dans une glacière *ad hoc.*

2° *Dilution convenable de l'eau.*

Toutes les fois qu'on ignorera le degré de pollution possible de l'eau à examiner, comme il y a intérêt à faire la numération le plus vite possible et sans attendre qu'un essai préliminaire puisse donner quelques indications sur ce point, on pourra faire, pour chaque eau, trois numérations en dilution croissante et prendre, si possible, la moyenne des résultats.

Par exemple une eau de source serait ensemencée 1° sans dilution; 2° diluée au $^1/_{10}$e; 3° diluée au $^1/_{100}$e.

Une eau de rivière : 1° au $^1/_{100}$e; 2° au $^1/_{500}$e; 3° au $^1/_{1000}$e, et ainsi de suite.

3° *Milieu dans lequel on doit ensemencer l'eau.*

Je propose de s'en tenir à la gélatine préparée telle que je l'ai indiqué plus haut, et d'adopter une température voisine de 20°.

Quant à la technique à employer, j'estime que le procédé qui consiste à répartir 1 centimètre cube d'eau diluée ou non dans une série de fioles à fond plat contenant la gélatine est préférable à l'emploi des boîtes de Petri [1]. Ces fioles peuvent être remplacées simplement par des tubes à essai dans lesquels on introduit une quantité assez faible de gélatine pour qu'elle ne forme qu'une couche mince lorsque le tube est couché presque horizontalement. On a ainsi sous la main un matériel peu coûteux et facilement maniable. L'avantage du procédé consiste en ce

[1] Celles-ci sont avantageusement remplacées dans certains laboratoires par de larges fioles aplaties en verre mince, munies d'un goulot par lequel se fait l'ensemencement. On évite ainsi le transvasement de la gélatine et les chances de contamination extérieure.

qu'on évite l'envahissement total de la plaque par les colonies liquéfiantes. On pourrait fixer à dix le nombre de fioles ou de tubes dans lesquels serait réparti le centimètre cube d'eau à analyser.

4° *Temps après lequel on doit compter les colonies.*

En France, la majorité des bactériologistes est d'accord pour fixer ce temps à quinze jours. Peut-être cependant qu'une durée de huit jours serait suffisante dans la plupart des cas.

Miquel, en effet, se basant sur une moyenne de plus de 60,000 observations, a montré que le huitième jour 78 p. c. des bactéries qui poussent en quinze jours sont déjà développées.

Les coefficients donnés par cet auteur [1] sont des plus intéressants et pourraient certainement être adoptés par les bactériologistes et appliqués dans les cas où une numération rapide serait exigée.

Les colonies liquéfiantes et les moisissures seront comptées à part.

RECHERCHE DES MICROBES PATHOGÈNES.

Le nombre des microbes pathogènes que l'on peut retrouver dans l'eau est fort restreint. Le plus souvent, c'est le Bacille d'Eberth qu'il s'agit de déceler.

Dans l'état actuel de la question, je crois que le Congrès ne peut prendre une décision ferme touchant la méthode de choix à suivre pour la recherche du bacille de la fièvre typhoïde. Malgré les perfectionnements apportés dans ces derniers temps, nous ne possédons pas encore le procédé définitif. Tout ce qu'on pourrait faire, ce serait de conseiller l'emploi de tel ou tel procédé ayant donné jusqu'ici les meilleurs résultats, et parmi ceux-ci je n'hésite pas à citer le procédé de Chantemesse basé sur l'agglutination, qui permet également de rechercher le vibrion cholérique et le bacille de la dysenterie.

Mais, ce sur quoi la commission a le devoir de se prononcer, c'est sur la définition même du Bacille d'Eberth et du Coli-bacille.

Tant de confusion existe dans la description des espèces microbiennes, faute de s'entendre sur la manière de mettre leurs caractères biologiques en évidence, qu'il n'est pas rare, quand on vient à répéter une expérience décrite, d'obtenir des résultats en désaccord avec l'auteur, tout simplement parce que, faute de détails suffisants, on n'a pu se placer

[1] P. Miquel et R. Cambier, *Traité de bactériologie*. G. Naud, éditeur. Paris, 1902.

dans des conditions rigoureusement identiques. Aussi voit-on souvent le même organisme découvert plusieurs fois par des bactériologistes différents et affublé par chacun d'eux d'un nom nouveau. De là ces innombrables variétés de bacilles para-coli ou éberthiformes.

Je demande donc de fixer, conventionnellement si l'on veut, les caractères d'un Bacille coli et d'un Bacille d'Eberth types, en s'appuyant surtout sur leurs propriétés bio-chimiques.

Je demande que le nom de *Bacillus Coli communis* soit exclusivement réservé au microbe qui, en dehors des caractères généraux, tels que la non liquéfaction de la gélatine, la non coloration par la méthode de Gram, etc., possède la double propriété de donner de l'indol en solution peptonée et d'attaquer le lactose, et le nom de Bacille d'Eberth à celui qui n'attaque *jamais* le lactose, qui ne donne *jamais* d'indol et qui est agglutiné par le sérum spécifique.

Je laisse à la commission du Congrès le soin de déterminer dans quelles limites doit s'effectuer cette agglutination.

Si une bactérie présente seulement quelques-unes des propriétés attribuées au type primitif, cherchons d'abord à lui faire recouvrer les fonctions qui lui font défaut et si nous n'y arrivons pas, donnons-lui sans hésiter un nom nouveau.

Mieux vaut, à mon avis, multiplier les dénominations que de vouloir faire entrer dans le même cadre une multitude de microbes qui n'ont souvent de communs que des caractères secondaires sans importance. Une bactérie qui change de fonctions d'une façon durable est un être nouveau qui a droit à un nom nouveau; peu nous importe qu'il s'agisse ici d'espèce, de race, de variété ou de sous-variété.

Enfin, l'expert est souvent bien embarrassé quand il se trouve en présence d'une eau renfermant le Coli-bacille.

Doit-il la condamner sans appel?

Deux cas sont à considérer suivant qu'il s'agit d'une eau de source ou d'une eau de rivière ou de puits.

Dans l'eau de source, la présence du Bacille coli ne peut s'expliquer que par deux hypothèses.

Ou bien la source est mal captée, et exposée ainsi à une contamination accidentelle, ou bien le terrain d'où elle jaillit est trop perméable.

Dans le premier cas, des travaux convenables peuvent remédier à la situation; dans le second, l'eau doit être rejetée.

Dans les eaux de puits ou de rivière, le Coli-bacille se rencontre constamment, on ne saurait donc les rejeter sans un examen plus approfondi.

Il faut ici faire intervenir la question de quantité et peut-être aussi de virulence. L'analyse chimique viendra apporter un précieux concours à l'analyse bactériologique.

Si l'eau renfermant du bacille Coli est en même temps riche en matières organiques, en azote ammoniacal, albuminoïde et nitreux; si elle renferme un excès de chlorures, la présence du Bacille coli prendra une signification sérieuse et indiquera une contamination possible par les matières fécales, le purin ou l'eau souillée des lavoirs.

Le programme d'unification que je viens de vous soumettre ne s'applique, bien entendu, qu'à l'analyse bactériologique courante, à celle que l'expert est appelé à pratiquer le plus souvent. A côté de ces procédés, sur lesquels il est, je crois, facile de s'entendre, une étude complète et vraiment scientifique devra porter encore sur d'autres points que je ne veux pas aborder en ce moment, tels que la recherche des anaérobies, la détermination du pouvoir pathogène des microbes suspects isolés, enfin, elle devra toujours être précédée d'un examen géologique approfondi des conditions locales.

CONCLUSIONS.

En résumé et dans le but d'unifier les milieux de culture destinés à l'analyse bactériologique des eaux, j'ai l'honneur de soumettre à l'appréciation du Congrès les résolutions suivantes :

A. — MILIEUX DE CULTURE.

1° La peptone destinée à la préparation des milieux de culture devra répondre à l'essai suivant :

Une solution à 2 p. c. dans l'eau distillée, neutralisée et stérilisée sera ensemencée avec un Bacille Coli type et portée à l'étuve à 37°. Après quarante-huit heures, la culture additionnée, pour 10 centimètres cubes, de dix gouttes de solution de nitrite de potasse à 0.020 gramme p. c. et de trente gouttes d'acide sulfurique concentré et pur, devra donner une coloration rouge-groseille intense (réaction de l'indol);

2° Le bouillon de viande sera remplacé par une solution de peptone à 2 p. c. dans l'eau distillée et alcalinisée, comme il sera dit plus loin;

3° On adoptera comme gélatine, celle qui en solution à 10 p. c. dans l'eau donnera une gelée solide à la température de 24° après avoir été chauffée à 115° pendant quinze minutes;

4° La gélatine nutritive destinée à la numération et à la séparation des

espèces sera préparée avec la gélatine précédente dissoute dans une solution de peptone à 2 p. c. en employant une concentration de 10 à 12 p. c. et en suivant les indications données plus haut;

5° L'alcalinité de ces divers milieux sera obtenue par une addition de soude telle que 100 centimètres cubes du milieu exige 1.5 centimètre cube d'acide normal pour être neutralisé en se servant de phénolphtaleine comme indicateur;

6° Le milieu lactosé et tournesolé de Grimbert devra être préféré à tout autre pour déterminer l'action des bactéries sur le lactose ;

B. — Numération des bactéries.

7° Le prélèvement des échantillons d'eau destinés à l'analyse bactériologique ne pourra être effectué que par des personnes compétentes ;

8° Si la numération ne peut être faite sur place, l'échantillon devra être transporté au laboratoire dans une glacière appropriée ;

9° Quand on ne possèdera aucun renseignement sur le degré possible de pollution de l'eau, on fera trois dilutions croissantes et l'on prendra la moyenne des résultats;

10° L'ensemencement de l'eau se fera dans la gélatine nutritive adoptée plus haut.

Les plaques, fioles ou tubes seront maintenus en observation à une température voisine de 20°;

11° La durée de l'observation est fixée à huit ou quinze jours;

C. — Microbes pathogènes.

12° Le nom de *Bacillus coli communis* est réservé à une bactérie ne liquéfiant pas la gélatine, ne se colorant pas par la méthode de Gram, donnant la réaction de l'indol dans la peptone adoptée et attaquant le lactose (milieu de Grimbert);

13° Le nom de Bacille d'Eberth est réservé à une bactérie ne se colorant pas par la méthode de Gram, ne liquéfiant pas la gélatine, ne donnant pas d'indol dans la solution de peptone, n'attaquant jamais le lactose pur (milieu de Grimbert) et étant agglutinée par le sérum spécifique.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Quatrième question. — *Unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux.*

Rapport présenté par M. le Dr LOEFFLER,
Conseiller intime de médecine, professeur à l'Université de Greifswald.

Um eine Vereinbarung über die bei der bakteriologischen Wasseruntersuchung anzuwendenden Methoden herbeizuführen, ist es zunächst unumgänglich notwendig, die Zwecke, welche durch diese Untersuchungen erfüllt werden sollen, näher zu präcisieren.

Die erste Aufgabe besteht darin, *bestimmte pathogene Organismen* in einem bestimmten Wasser nachzuweisen. Von solchen pathogenen Keimen kommen praktisch bisher nur in Betracht : die *Erreger der Cholera und des Typhus*, in seltenen Fällen *die Erreger des Milzbrandes, des Tetanus* und vielleicht auch noch *der Ruhr*.

I. — *Nachweis der Cholera-Erreger.*

Für den Nachweis der Cholera-Erreger hat sich in ausgezeichneter Weise bewährt die Methode, welche in der Anleitung für din bakteriologische Feststellung der Cholerafälle von Seiten des deutschen Reichs und von Preussen vorgeschrieben worden ist, d. h. die Anreicherung des zu untersuchenden Wassers mittels Pepton-Kochsalz-Lösung. Nach der Vorschrift werden mindestens 1 Ltr. des zu untersuchenden Wassers mit 1 Kölbchen (100 ccm) der Peptonstammlösung

versetzt, gründlich durchgeschüttelt, dann in Kölbchen zu je 100 ccm verteilt und nach 8 bis 18 stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° in der Weise untersucht, dass mit Tröpfchen, welche aus der obersten Schicht entnommen sind, mikroskopische Präparate und von denjenigen Kölbchen, an deren Oberfläche nach Ausweis des mikroskopischen Präparates die meisten Vibrionen vorhanden sind, Pepton-Röhrchen, Gelatine- und Agarplatten angelegt und weiter untersucht werden. Zur Identificirung der Reinkultur dient die Agglutinations-Probe und der Pfeiffer'sche Versuch. Die Peptonstammlösung wird in der Weise hergestellt, dass in 1 Ltr. destillierten, sterilisierten Wassers 100 grm Peptonum siccum Witte, 100 grm Kochsalz, 1 grm Kaliumnitrat und 2 grm kristallisiertes kohlensaures Natron in der Wärme gelöst werden. Die Lösung wird filtriert, in Kölbchen zu je 100 ccm abgefüllt und sterilisiert. Da diese Methode sich stets bewährt hat, schlage ich vor, sie allgemein zu acceptieren.

II. — *Der Erreger des Typhus.*

Der Nachweis des Typhus-Erregers im Wasser bietet bisher noch sehr erhebliche Schwierigkeiten. Die Zahl der für diesen Zweck empfohlenen Methoden ist eine sehr grosse. Ich nehme davon Abstand, sie sämmtlich einzeln aufzuführen, da bisher keine sich des allgemeinen Beifalles der Fachgenossen zu erfreuen hat. In relativ reinen keimarmen Wässern gelingt in der Regel der Nachweis der Typhus-Bacterien, welche künstlich solchen Wässern hinzugesetzt sind, auch wenn die Zahl der zugestezten Keime nur eine sehr geringe ist, ohne besondere Schwierigkeit, mit Hilfe der verschiedensten Methoden oder Nährsubstrate, so besonders mit Hilfe der Holtz'schen Kartoffelgelatine, bezw. mit dem von Weil angegebenen Kartoffelsaft-Bouillon-Agar (300 gr. eines 12 Stunden in einer glas Schale unter 15° C. stehen gelassenen Kartoffelsaftes werden vermischt mit 200 grm. schwach alkalischer Bouillon, darin 3,75 feinsten Agars gelöst. Vom Bodensatz wird abfiltriert und sterilisirt eine Stunde bei zwei Atmosphären) sowie mit dem Lakmus-Lactose-Agar von Wurtz und dem Pepton-Nutrose-Lactose- Lakmus- Krystallviolett-Agar von v. Drigalski und Conradi. Von Wert ist vielleicht ein vorheriger Zusatz eines Typhus-Bazillen agglutinierenden Serums zu dem zu untersuchenden Wasser mit nachfolgendem Centrifugieren, wie Chantemesse, Schepilewski, Windelbandt und Altschüler empfohlen haben, vie-

leicht auch eine mechanische Präzipitierung, wie sie von Vallet angegeben und von Schüder, mit der spezifischen Präzipitierung kombiniert, vorgeschlagen wird. In stark verunreinigten Wässern Typhus-Bakterien nachzuweisen, zumal wenn sie nur vereinzelt darin enthalten sind, gelingt bis jetzt noch nicht, weil die zahlreichen, verschiedenartigen, saprophytischen in solche Wässern stets vorhandenen Organismen, im besonderen zahlreiche Arten aus der Coli-Gruppe, welche auf allen bisher angegebenen Kultursubstraten schneller und besser gedeihen wie die Typhus-Bazillen, das Auffinden vereinzelter Typhuskolonieen unter den zahllosen Kolonieen anderer Bakterien unmöglich machen.

Zahlreiche Methoden sind angegeben worden um :

a) vor der Aussaat des Wassers in die Nährsubstrate die störenden fremden Keime zu beseitigen ;

b) um nach der Aussaat des Wassers in die Nährsubstrate in diesen selbst die Entwickelung jener fremden Bakterienarten hinanzuhalten und den Typhusbakterien ein Uebergewicht zu geben.

Ad a) hat bisher der Zusatz von Karbolsäure, wie er von Thoinot angegeben und von Holtz genauer präcisiert ist, sich noch am besten bewährt. Holtz erhielt die besten Resultate, wenn er zu je 100 ccm des zu untersuchenden Wassers 0,25 °/₀ Karbolsäure hinzusetzte und nach 3 stündigem Stehen des Gemisches bei Zimmertemperatur, im Dunkeln, 0,5 bis 1 ccm davon pro Platte in Kartoffelgelatine aussäte.

Ad b) die von Vincent, Parietti, Péré, Remy. Altschüler und Anderen angegebenen Methoden in ähnlicher Weise wie bei den Cholera-Bakterien durh Pepton evtl. mit Zusatz von Karbolsäure, oder Karbolsäure und Salzäure, oder Karbolsäure und Schwefelsäure eine Anreicherung der Typhusbazillen zu erzielen haben sich bisher nicht bewährt, da zwar der Typhusbazillus mit manchen Bakterien zusammen kultiviert, sich lebend erhalten und vermehren kann (Remy), von andern in derartig verunreinigten Wässern vorhandenen Bakterien aber in der Regel in seinem Wachstum verhindert und sogar ganz unterdrückt wird. Die besten Ergebnisse liefert bisher die *nur 2-3 stündige* Vorkultur nach Weil (Hygienische Rundschau 1901). Auch die Ideeen von Rodet und Vincent, eine höhere Temperatur von 45, bezw. 42° bei diesen Vorkulturen zu verwenden, scheinen praktisch bei derartig verunreinigten Wässern brauchbare Resultate nicht zu liefern. Auch das Verfahren von Cambier, durch Vorkultur in einer Filterkerze die starke Beweglichkeit der Typhusbazillen für die Isolierung zu verwenden, dürfte praktisch auf erhebliche Schwierigkeiten

stossen, weil es zahlreiche typhus-ähnliche Arten giebt, welche ebenso beweglich oder sogar noch beweglicher sind, wie die Typhus-Bakterien; kurz es kann bisher noch kein einziges Verfahren zur allgemeinen Anwendung empfohlen werden.

3. Für den Nachweis der Milzbrand-und Tetanus-Bazillen kann der Tierversuch empfohlen werden. Grössere Mengen des verdächtigen Wassers würden am besten durch Filterkerzen zu filtrieren und der gewonnene Rückstand auf Meerschweinchen, bezw. Mäuse zu verimpfen sein.

4. Für den Nachweis der Ruhr-Erreger im Wasser bestehen bisher noch die gleichen Schwierigkeiten wie für den Nachweis der Typhus-Erreger.

Die zweite Aufgabe, welche die bakteriologische Wasseruntersuchung zu erfülllen hat, besteht darin, dass mit Hilfe derselben *die Wirksamkeit eines Wasser-Reinigungs, bezw. Desinfektionsverfahrens geprüft* wird. Es kommt darauf an, zu bestimmen, wieviel Keime das Wasser vor der Reinigung enthält und wieviel nach derselben. Welche Methode für die Bestimmung der Keimzahl verwendet wird, ist nahezu gleichgültig, wenn dieselbe nur die Mehrzahl der in dem Wasser vorhandenen Keime zu entwickeln gestattet. Den Vorzug wird man geben einer Methode, welche *schnell möglichst viele* Keime zur Entwickelung kringt. Da zahlreiche in den Wässern vorhandene Keime nur bei mittelerer Temperatur gedeihen, ist es von wesentlicher Bedeutung, dass die mit den Wässern beschickten Nährsubstrate bei Temperaturen von nicht über 25° und nicht unter 20° gehalten werden. Es kann sowohl Nährgelatine wie auch Nähr-Agar-Agar verwendet werden. In Deutschland hat allgemein Eingang gefunden die von mir in die Technik eingeführte Fleischwasser-Pepton-Gelatine, und zwar in der Zusammensetzung wie sie in den Grundsätzen für die Reinigung von Oberflächenwasser durch Sandfiltration zu Zeiten von Choleragefahr von dem Reichskanzler in seinem Schreiben vom 29 August 1894 empfohlen ist. Es heisst in dem betreffenden Schreiben : « Als Nährboden dient eine 10 %ige Fleischwasser-Peptongelatine, für deren Herstellung nachstehende Vorschrift zur Richtschnur dienen kann : 1 Teil frisches, fettarmes, fein zerkleinertes Rindfleisch wird in 2 Teilen kalten Wassers möglichst gleichmässig verteilt. Nachdem das Fleisch durch 2 bis 3 stündiges Eerwärmen auf nahezu 60° genügend ausgezogen ist, wird das Gemenge noch 1/4 Stunde auf freiem Feuer gekocht und nach dem Erkalten auf etwa 60° durch ein angefeuchtetes Filter klar filtriert. Alsdann werden auf 100 Teile des Filtrats 0,5 Kochsalz, 1 Teil Pepton und 10 Teile beste farblose Speisegelatine hinzugesetzt,

und nach deren Aufquellen das Ganze durch Einstellen in den Dampfkochtopf in Lösung gebracht. Die siedend heisse Lösung wird solange mit Natronlauge (zweckmässig verwendet man Normallauge oder eine 5 °/₀ ige Lösung von Aetznatron) versetzt, bis eine herausgenommene Probe auf glattem blau-violettem Lakmuspapier (aus schwach geleimtem, sog. Postpapier hergestellt) neutral, wie zum Vergleich darauf gebrachtes ausgekochtes destilliertes Wasser reagiert, d. h. die Farbe des Papiers nicht mehr verändert. Nach 1/4 stündigem Erhitzem im Dampf wird aufs Neue solange vorsichtig Natronlauge zugesetzt, bis die durch das Erhitzen wieder aufgetretene saure Reaktion aufgehoben und der Lakmusblauneutralpunkt erreicht ist. Alsdann fügt man noch 1,5 grm krystallisierte Soda auf 1 Ltr. hinzu, wodurch die Gelatine eine schwache, aber ganz bestimmte gleichmässige Alkalität erhält und für Lakmus und Rosolsäure alkalisch reagiert. Nachdem die Gelatine darauf 3/4 bis 1 Stunde im Dampftopf erhitzt worden ist, wird sie filtriert — zur vollkommenen Klärung der Gelatine ist es zweckmässig, auf 2 bis 3 Ltr. derselben nach dem Erkalten auf 60° das Weisse eines Eies, in wenig Wasser verteilt, zuzusetzen, 1/4 Stunde im Dampf zu erhitzen und dann zu filtrieren — und in Mengen von 10 ccm in trockene sterile Röhrchen abgefüllt. Die mit einem Wattebausch verchlossenen Röhrchen werden dann noch an 3 aufeinander folgenden Tagen je $^1/_4$ Stunde im Dampf sterilisiert. »

Diese Vorschrift hat sich im Laufe der letzten 9 Jahre durchaus bewährt bei den zahllosen in den verschiedensten Wasserwerken angestellten Untersuchungen und würde daher sehr wohl zur allgemeinen Einführung empfohlen werden können. Ein ganz gleichmässiges Material wird freilich auch bei genauster Befolgung der Vorschrift nicht überall erzielt werden, da die Gelatine in ihrer Zusammensetzung je nach der Beschaffenheit und dem Alter des zur Herstellung der Bouillon verwendeten Fleisches variieren wird, und da die Bestimmung des Lakmusneutralpunktes, weil die Endreaktion keine scharfe ist, von den verschiedenen Herstellern nicht immer ganz gleichmässig getroffen werden wird. Indessen die geringen durch die eben erwähnten Umstände bedingten Abweichungen in der Zusammensetzung der Nährgelatine sind praktisch ohne jede Bedeutung, weil ja mit derselben Gelatine sowohl das Rohwasser wie auch das gereinigte Wasser untersucht wird und es nur auf relative Werte ankommt.

Um die Schwierigkeiten der genauen Neutralisation, wie sie bei der Verwendung von Lakmus als Indikator bestehen, zu beseitigen, empfiehlt sich das Gelatine-Herstellungsverfahren von Timpe. Die

durch Kochen von Eiweiss befreite Fleischbrühe wird mit 1 % Pepton, 0.5 % Kochsalz und 10 % Gelatine versetzt, einige Zeit gelinde erwärmt und dann zum Sieden erhitzt. Die siedend heisse Lösung wird alsdann solange mit 25 % iger *Kalilauge* versetzt, bis ein Tropfen derselben auf einem mit alkoholischer Phenolphthaleïnlösung getränkten Stückchen Filtrierpapier einen rot umsäumten Fleck erzeugt. Eine kleine Probe mit ein paar Tropfen der Phenolphthaleinlösung im Reagierröhrchen zusammengebracht, muss alsdann eine deutliche rote Färbung zeigen, andernfalls ist solange von der Lauge tropfenweise hinzuzusetzen, bis die Reaktion eintritt. Zu der schnell und klar filtrierenden Gelatine müssen nun noch 25 ccm Normal-Salzsäure pro Liter hinzugesetzt werden. Dieser Zusatz liefert eine Gelatine, welche der mit Lakmusindikator neutralisierten, gewöhnlichen Gelatine entspricht. Statt Salzsäure kann auch eine entsprechende Menge sauren Mononatriumphosphats zugesetzt werden. Die nach der Timpeschen Vorschrift hergestellte Gelatine eignet sich für die Wasseruntersuchung ausgezeichnet.

Mit demselben Vorteil wie die Fleischwasserpeptongelatine kann auch eine Fleischextraktpeptonkochsalzgelatine verwendet werden, wie sie das Kaiserliche Gesundheitsamt empfohlen hat.

An Stelle der Bouillon würde dann eine 1 %ige Lösung von Liebigs Fleischextrakt treten, dessen Zusammensetzung zwar auch nicht stets absolut gleich, aber doch immerhin konstanter ist als eine aus frischem Fleisch frisch hergestellte Bouillon. Die von Thomann empfohlene Gelatine, enthaltend in 1000 Teilen: Fleischextract Liebig 6 grm, Pepton 10 grm, Kochsalz 5 grm, *Dikalium phosphat* 2 grm, Gelatine 100-120 grm, nach Neutralisation mit Natronlauge für Lakmus kristallisierte Soda 1.5 grm, leistet nicht mehr wie die vom Gesundheitsamt empfohlene, ein wenig nur von der Thomann'schen verschiedene, Fleischextractpeptongelatine.

Nach den im Kaiserlichen Gesundheitsamt ausgeführten Untersuchungen von *Prall* ift es von Vorteil, gleiche Mengen einer 10 %igen Fleischextrakt-Peptongelatine und eines 1,5 %igen Fleischextrakt-Peptonagars mit einander gemischt für die Wasseruntersuchung zu verwenden. In dieser Gelatine-Agar-Mischung kam die relativ grösste Zahl der in den verschiedenen Wässern vorhandenen Keime zur Entwicklung. Der Nährboden wird durch peptonisierende Bakterien nicht verflüssigt, sondern nur erweicht, derselbe ist klar, haftet gut am Glase, sein Schmelzpunkt liegt bei 37° und sein Erstarrungspunkt bei etwa 32°. Die Herstellung ist ausserordentlich einfach. Die Kultivierungstemperatur ist auf 21 *bis* 22° C. zu normie-

ren, nicht höher, weil bei höherer Temperatur Rasen- und Schleier bildende Keime üppig gedeihen und die Feststellung des Ergebnisses erschweren. Hesse hat als geeigneten Nährboden für die bakteriologische Wasseruntersuchung empfohlen einen Nährboden bestehend aus 1.25 °/₀ Agar-Agar, 0.75 °/₀ Albumose (Nährstoff Heyden) und 98 °/₀ dest. Wasser. Der Nährboden bedarf keines Zusatzes von Säure oder Alkali. In demselben wachsen, wie Hesse und Niedner und nach ihnen viele andere Beobachter konstatiert haben, zahlreiche Wasserbakterien in ganz ausgezeichneter Weise, dagegen solche Keime, welche aus Kot und Harn stammen, nach den übereinstimmenden Urteilen von Paul Müller und Prall, weniger gut. Zur allgemeinen Einführung dürfte sich derselbe deshalb nicht eignen, dagegen aber würde es sich empfehlen, nach den Untersuchungen von Prall, den *Hesseschen Nährboden mit 1,5 Agar, gemischt mit gleichen Mengen einer 10 °/₀igen Fleischextrat-Peptongelatine* allgemein in Anwendung zu ziehen, da auf diesem Substrat alle Arten von Bakterien gut gedeihen und überaus schnell sich entwickeln, so dass bereits nach 48 Stunden eine Zählung der Keime vorgenommen werden kann.

Wenn es darauf ankommt festzustellen, ob ein bestimmtes Wasser durch ein bestimmtes Desinfektionsverfahren vollkommen keimfrei gemacht worden ist oder nicht, empfiehlt sich die Aussaat kleinerer Mengen des gereinigten Wassers in Nährgelatine *nicht*, es ist vielmehr nötig, eine grössere Menge des behandelten Wassers durch Zusatz von Pepton-Bouillon, bezw. Fleischextrakt in eine Nährlösung zu verwandeln; ist dann auch nur ein Keim der Vernichtung entgangen, so wird derselbe sich in der Nährlösung vermehren und eine sinnfällige Veränderung derselben herbeiführen.

Ganz bezonders häufig wird die bakteriologische Wasseruntersuchung herangezogen, um mit *Hilfe derselben ein Urteil über die Brauchbarkeit eines Wassers als Trinkwasser zu gewinnen.* Im Grossen und Ganzen geht ja der Gehalt eines Wassers an Bakterien, sowohl was ihre Zahl als auch was deren Arten anlangt, parallel mit dem Grade seiner Reinheit. Es wäre aber durchaus verfehlt, aus dem Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung eines Wassers ohne Weiteres ein Urteil herleiten zu wollen über die Verwendbarkeit desselben für Trink-und Gebrauchszwecke. In jedem einzelnen Falle ist die gesammte Wasserversorgungsanlage in allen ihren Teilen, mit ihrer Umgebung, bei der Beurteilung zu berücksichtigen, und meist gestattet eine sorgsame Lokalinspektion ein sehr viel besseres Urteil über die Verwendbarkeit eines Wassers als die bakteriologische Untersuchung. Dieselbe ist vielmehr, ebenso wie die chemische Untersuchung eines Wassers,

als Hilfsmoment bei der Beurteilung heranzuziehen. Weder der Nachweis von Colibakterien, noch der Nachweis von Fäulnissorganismen, wie Proteus, Fluorescens liquefaciens, u. s. w. haben eine entscheidende Bedeutung; besonderer Methoden zum Nachweise dieser Bakterien-Gruppen bedarf es daher nicht.

Neuerdings ist von Petruschky empfohlen die *quantitative* Ermittelung des Gehaltes von Wasserproben an Termophilen und Coli-Bakterien. Ob der nach der Vorschrift von Petruschky zu ermittelnde « Termophilen-Titer » und « Coli-Titer » eine brauchbare Grundlage bietet für die Beurteilung von Verunreinigung von Wässern mit Fäkalien, muss noch weiter experimentell geprüft werden. Die von ihm gewonnenen Ergebnisse erscheinen sehr beachtenswert. Als genügend ist für die Feststellung der Keime in Wasserproben anzusehen die einfache, gebräuchliche Fleischextrakt-Peptongelatine, bezw. die Mischung derselben mit Fleisch-extrakt-Peptonagar oder mit Hesse-Agar zu gleichen Teilen. Die Menge des in die einzelnen Platten einzutragenden Wassers ist je nach der Beschaffenheit des Wassers verschieden hoch zu normieren. In der Regel wird es sich empfehlen, 4 Platten anzulegen mit 1/10, 2/10, 5/10 und 1 ccm Wasser. Bei stark verunreinigten Wässern ist das zu untersuchende Wasser mit durch Kochen sterilisierten Wasser gleicher Art so zu verdünnen, dass die Kolonieen nachher gut zählbar sind. Empfehlen würde es sich vielleicht, bei solchen Wässern so zu verfahren, dass zu je 10 ccm des Nährsubstrates in ein Schälchen zunächst 1 ccm Wasser hinzugesetzt wird, dass von diesem ersten Schälchen 1 ccm entnommen und wiederum mit 10 ccm Nährsubstrat in ein zweites verzetzt wird, von diesem zweiten Schälchen wiederum 1 ccm entnommen und mit 10 ccm Nährboden in ein drittes Schälchen versetzt und endlich von dem dritten Schälchen 1 ccm in ein viertes Schälchen mit 9 cm übertragen wird. Bei diesen Verdünnungen erhält man stets auf der dritten oder vierten Platte isolierte Kolonieen, welche sich in ihrer Eigenart entwickeln können; welche man bequem zählen kann und deren Zahl man mit den in den andern Platten gewachsenen, da ja die Verdünnung bekannt ist, sehr gut in Vergleich stellen kann.

Zusammenfassung.

Zur allgemeinen Annahme kann empfohlen werden :

1) Für den Nachweis der Cholerabakterien im Wasser das im Deut-

hen Reiche offiziell eingeführte Anreicherungsverfahren mit Pepton-
›chsalz;

2) Für den Nachweis der Typhus und Ruhrerreger noch kein
stimmtes Verfahren ;

3) Für den Nachweis der Milzbrand-und Tetanusbazillen : Filtrieren
n 1-2 Ltr. Wasser durch Filterkerzen, Verimpfen des Filter-
hlammes auf Meerschweinchen und Mäuse ;

4) Für die Prüfung von Wasserreinigungsverfahren (Filtration,
onisation) die von mir angegebene, nach der Vorschrift des Kaiser-
hen Gesundheitsamtes oder nach Timpe hergestellte Fleischwas-
rpeptonkochsalzgelatine, oder Fleischextraktpeptongelatine mit
5 ‰ Soda Zusatz, oder eine Mischung gleicher Teilen einer
% igen Fleischextraktpeptongelatine und eines 1,5 % igen
sse'schen Albumose-Agars.

Aussaat der Wasserproben in Petrischalen nach Fischer-zuerst Ein-
ingen des Wassers. Aussaatmengen pro Schale : 0,1, — 0,2, — 0,5,
1,0 ccm bei relativ reinen Wässern ; bei stark verunreinigten Wäs-
rn, Aussaatmenge von 1 ccm in die erste Schale mit 10 ccm des
ihrbodens, Uebertragung von 1 ccm des Gemisches in eine zweite
hale mit 10 ccm des Nährbodens, Uebertragung von 1 ccm des
mischés in eine dritte Schale mit 10 ccm des Nährbodens, Ueber-
agung von 1 ccm des Gemisches in eine vierte Schale mit 9 ccm
ihrboden. Wachstumstemperatur 20-21°C.

Zählung der Kolonieen mit dem Mikroskop nach 2 Tagen.

5) Für die Untersuchung von Wässern aller Art auf ihren Keimge-
lt :

Die gleichen Nährböden wie sub. 4.

Zählung der Keime nach 4 Tagen.

Angabe der Zahl der Keime stets pro ccm Wasser;

6) Eine Beurteilung eines Wassers allein nach der Art oder nach
r Zahl der Keime ist unzulässig;

7) Besondere Methoden zum Nachweise von Coli Bacterien oder bes-
mmten Fäulnissorganismen sind nicht erforderlich, da der Nachweis
ser Bazillenarten für sich allein kein abschliessendes Urteil
er die Brauchbarkeit eines Wassers gestattet.

Der von Petruschky (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrank-
iten 1903, Bd. 33) empfohlene « Termophilen Titer » und
Coli-Titer » als Grundlage für die Beurteilung von Fäkalverun-
nigung von Wasserproben ist noch eingehend experimentell zu
üfen.

Conclusions.

On peut recommander, au point de vue d'un emploi universel, les méthodes suivantes :

1) Pour la recherche du bacille du choléra dans les eaux, le procédé officiellement employé en Allemagne d'enrichissement des eaux au moyen de peptone et de sel marin;

2) Pour la recherche du bacille de la fièvre typhoïde et des microorganismes qui causent la dysenterie, aucun procédé ne peut encore être recommandé;

3) Pour la recherche du bacille du charbon et du tétanos, filtrer 1 ou 2 litres d'eau sur bougie et inoculer le résidu à des cobayes et des souris;

4) En vue de s'assurer de l'efficacité des procédés de purification des eaux (filtration, ozonisation), la gelatine-bouillon-peptone salée décrite par moi et préparée d'après la formule de l'Office impérial de santé ou celle de Timpe, ou la gelatine-extrait de viande-peptone avec 1,5 °/₀₀ de soude, ou un mélange en parties égales de gelatine-extrait de viande-peptone à 10 °/₀ et d'albumose-agar de Hesse à 1,5 °/₀.

Ensemencement des échantillons d'eau sur plaques de Petri d'après le procédé de Fischer : On introduit d'abord l'eau, 0,1 — 0,2 — 0,5 — 1,0 ccm si l'eau est relativement propre; dans le cas contraire, ensemencement de 1 ccm dans la première plaque avec 10 ccm de milieu, transport de 1 ccm du mélange dans une troisième plaque avec 10 ccm du milieu, transport de 1 ccm du mélange dans une quatrième plaque avec 9 ccm de milieu. Température : 20 à 21° C.

On compte les colonies sous le microscope après 2 jours.

5) En vue de rechercher le nombre de germes contenu dans une eau quelconque :

Le milieu décrit sub 4.

On compte les colonies après quatre jours, et on exprime toujours ce nombre par centimètre cube d'eau;

6) On ne peut juger de la valeur d'une eau d'après le nombre ou l'espèce des germes;

7) Des méthodes spéciales permettant seulement de déceler les bacterium coli ou les bacilles de la putréfaction ne sont pas nécessaires, car la démonstration de la présence de ces microorganismes ne permet

pas, *à elle seule*, de conclusion suffisante quant à la valeur de l'eau comme eau potable.

Le « Titre de Termophiles » et de « Titre de Coli » proposé par Petruschky (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten 1903, T. 33) pour porter un jugement sur la souillure de l'eau par les matières fécales demande encore des études expérimentales approfondies.

10525

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Quatrième question. — *Unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux.*

Rapport présenté par M. le Dr MALVOZ,
Chargé de cours à l'Université de Liége,
Directeur de l'Institut provincial de bactériologie.

On peut dire que la question de l'unification des méthodes d'analyse bactériologique des eaux s'est posée dès le jour où se sont généralisées les investigations biologiques ayant pour but la détermination de la potabilité ou de l'infectiosité d'une eau.

Si les Congrès ne l'ont pas encore résolue, si les hygiénistes n'ont pas encore proclamé dans leurs assemblées que telle méthode devait être adoptée de préférence à toute autre, on peut dire qu'*en fait*, l'unification s'est réalisée d'elle-même et que tout le monde aujourd'hui, ou presque tout le monde, travaille à peu près de la même façon et se sert des mêmes procédés. Si l'on demandait, en effet, aux nombreux laboratoires publics qui, dans la plupart des pays du monde, ont été créés pour venir en aide aux autorités sanitaires, à quelle méthode bactériologique ils ont recours pour l'analyse des eaux, la réponse serait presque invariable : c'est l'ancienne méthode de Koch de la numération des colonies microbiennes et de la détermination des principales de celles-ci par les cultures sur plaques de gélatine nutritive, qui est employée par la plupart des travailleurs pour les besoins courants, de préférence à toutes les autres méthodes qui ont été proposées. Inutile de décrire le procédé de Koch : la préparation de ces milieux est une opération pour ainsi dire banale et la méthode des ensemencements et des cultures en plaques est familière à tous les bactériologistes.

La question qui se pose, à notre avis, n'est pas tant celle de savoir si

cette méthode est idéalement parfaite : il n'est pas douteux qu'elle ne permet pas le dénombrement et la détermination de la totalité des microorganismes de tous genres présents dans une eau. Ce que l'on doit se demander, c'est *si la méthode est capable de rendre les services que l'on exige habituellement de l'analyse bactériologique des eaux et, notamment, de renseigner sur le degré de protection dont jouit une eau de consommation donnée contre les agents microbiens dangereux du monde extérieur.* Si, à ce point de vue, le procédé donne des résultats satisfaisants, il doit, nous paraît-il, être consacré comme méthode de choix, de préférence à la technique compliquée proposée par quelques savants tels que Miquel, Gabriel Roux, etc., dont les méthodes n'ont guère été utilisées en dehors de leurs laboratoires.

Examinons donc quelles sont les principales circonstances dans lesquelles l'hygiène recourt à la bactériologie pour faire la lumière sur la potabilité d'une eau.

Qu'il nous soit permis, en choisissant quelques exemples concrets, d'invoquer ici notre expérience personnelle. Nous dirigeons depuis près de dix ans un service public d'analyses bactériologiques, service important tout au moins par le nombre et la variété des recherches qui lui sont demandées : c'est le service créé par la province de Liége et qui a à intervenir à chaque instant dans des enquêtes sanitaires où l'analyse bactériologique des eaux joue un très grand rôle. Nous pouvons donc, nous paraît-il, nous prévaloir d'une certaine expérience de ces questions. Voyons quels sont les principaux cas où nous avons à intervenir.

On nous demande d'abord d'exercer une surveillance constante sur les eaux de distribution des principales villes de la province : Liége, Verviers, Huy, etc. Nous analysons presque journellement l'eau de la distribution de Liége. Cette eau provient de la craie de Hesbaye, séparée de la surface du sol par une couche de plus de 10 mètres de limon perméable et très homogène : c'est un filtre parfait. Aussi cette eau ne donne-t-elle que des moyennes de quatre à dix germes microbiens vulgaires par centimètre cube sur les plaques de gélatine. Nous ne connaissons pas beaucoup d'eaux de distribution, en Belgique et à l'étranger, aussi pauvres en microbes. Il est pratiquement impossible, on le sait, de débiter de l'eau naturelle complètement stérile et d'éviter le dépôt, à la surface des robinets notamment, de poussières microbifères. Mais il arrive exceptionnellement que notre eau de Liége renferme un excès de microbes vulgaires, les plaques montrent 100, 200, 300 colories, rarement davantage, par centimètre cube d'eau. Le service des eaux est immédiatement informé de cette anomalie : *toujours*, la présence anormale de ces germes vulgaires est expliquée. Tantôt, des ouvriers ont pénétré

dans les galeries pour certains travaux de curage, et on sait qu'il est matériellement impossible que les outils, les pioches, les récipients et autres objets transportés par les ouvriers soient rendus stériles; tantôt, on a remplacé une grosse conduite par une conduite neuve; tantôt, comme en temps de dégel, des eaux de surface ont fait irruption par certains puits de service. Jamais, depuis que nous pratiquons les analyses, l'une ou l'autre de ces souillures banales n'a provoqué d'épidémie typhique : les ouvriers qui travaillent occasionnellement dans les galeries sont placés sous une surveillance médicale sévère. D'autre part, quand nous savons que des travaux vont être effectués dans les couches aquifères, nous nous attendons à un excès de microbes dans l'eau distribuée, et les plaques de gélatine ne nous trompent pas. En résumé, la méthode que nous employons — la vieille méthode de Koch — est considérée par le service des eaux lui-même comme un avertisseur pour ainsi dire parfait de toute anomalie dans la distribution d'eau; inutile de dire que ces renseignements sont de la plus haute importance pour la direction du service, dont l'objectif constant doit être le maintien de la teneur microbienne de l'eau à des moyennes aussi faibles que possible. Nous ne voyons pas l'avantage que nous retirerions de l'adoption de méthodes d'analyse plus compliquées que celle de Koch.

Il n'existe pas, dans la province de Liége, de localité s'alimentant au moyen d'eau de surface filtrée artificiellement et soumise à un contrôle bactériologique permanent. Mais personne n'ignore qu'en Allemagne notamment, où le filtre à sable est adopté par nombre de grandes villes : Berlin, Hambourg, Magdebourg, etc., le contrôle constant de l'efficacité de la filtration est demandé à l'analyse bactériologique, et que l'on ne recourt pas, pour cette dernière, à d'autres procédés qu'à la vieille méthode de Koch avec des modifications de détail insignifiantes.

Les analyses qui sont le plus souvent demandées à des laboratoires publics tels que celui que nous dirigeons sont les analyses d'eaux de puits. Tantôt on veut savoir si tel ou tel puits fournit une eau potable pouvant être consommée sans danger; tantôt il s'est produit chez des personnes vivant à proximité d'un puits des cas de maladies infectieuses (fièvre typhoïde le plus souvent), et on veut être renseigné sur le rôle joué par l'eau dans ces manifestations. Il doit être entendu que l'on ne doit pas demander à l'analyse bactériologique, pour la solution de ces diverses questions, plus qu'elle ne peut donner : l'analyse bactériologique est un excellent élément d'appréciation, mais, *pour donner une opinion sérieusement motivée, il faut mettre en parallèle dans chaque cas les résultats de l'analyse bactériologique avec les renseignements tirés de l'état des lieux, des conditions de protection du puits, de ses abords, de la nature géologique du sol*

voisin, ainsi qu'avec les données de l'analyse chimique de l'eau, particulièrement en ce qui concerne les chlorures, les nitrites, l'ammoniaque, etc. [1]. L'expert qui voudrait, en se basant uniquement sur les résultats d'une simple analyse bactériologique, soit autoriser pour l'avenir l'usage de telle ou telle eau, soit en interdire formellement l'emploi, risquerait d'émettre des appréciations tout à fait contraires à la réalité des choses. Il est possible notamment de faire donner à maints puits fournissant une eau très riche en germes microbiens variés de l'eau parfaitement potable, à l'abri des causes de souillure, rien qu'en améliorant les conditions de protection de la surface.

Il est inutile de passer ici en revue les cas excessivement variés qui se présentent à l'expert : ce que nous croyons pouvoir affirmer, c'est que, sauf pour les cas particuliers où il s'agit de rechercher les germes pathogènes spécifiques, la méthode des plaques de gélatine nous a toujours paru suffisante pour la solution des questions qui se présentaient à notre appréciation.

Pour ce qui concerne ces recherches spéciales de microbes spécifiques, on possède aujourd'hui des méthodes qui ont déjà fait leurs preuves et notamment celles de Conradi-Drigalski et de Chantemesse pour le bacille typhique, des milieux peptonisés pour la recherche des vibrions cholériques, etc. Nous renvoyons aux traités spéciaux pour ces techniques particulières.

Une recherche qui a eu son heure de vogue, mais qui a perdu de son importance tout au moins au point de vue de la signification qu'on lui accordait, c'est celle du *bacterium coli*. Ce microbe est un saprophyte très répandu dans les milieux extérieurs et on ne peut certes pas conclure de la présence d'une seule colonie de *bacterium coli* sur une plaque de culture d'eau à une souillure sûrement fécale du liquide. Notre expérience personnelle nous enseigne cependant que lorsque les plaques de gélatine montrent de *très nombreuses colonies* du *bacterium coli*, l'enquête concernant les conditions locales du puits qui a fourni l'eau renseigne presque toujours un foyer putride, tel que purin, fumier, mare infecte, etc., au voisinage de la nappe aquifère.

L'eau de la distribution de Liége, par exemple, malgré la présence constante de quatre à dix germes microbiens vulgaires par centimètre cube — teneur excessivement faible d'ailleurs — ne montre jamais un seul exemplaire du bacterium coli parmi ces germes. Ce n'est que, lorsque

[1] Depuis plus de dix ans, d'accord avec notre savant collègue le prof. van Ermengem, nous n'avons cessé de développer ces diverses considérations chaque fois que nous avons été consultés sur la signification de l'analyse bactériologique des eaux.

des eaux de surface ont accidentellement pénétré dans les galeries — ce qui est absolument exceptionnel — ou qu'il a fallu introduire dans celles-ci des wagonets pour le transport de terres marneuses éboulées, wagonets inévitablement souillés de terre arable de la surface du sol, que l'on trouve du bacterium coli dans l'eau, sans que sa présence ait jamais provoqué d'accident.

Pour nous renseigner sur la pullulation du bacterium coli dans l'eau, nous ensemençons une dizaine de tubes contenant 10 centimètres cubes de bouillon ordinaire phenolisé (0.7 p. m. d'acide phénique) avec 1 centimètre cube d'eau pour chaque tube et les cultures sont laissées un jour à 40° : un trouble uniforme, avec une pellicule fragile à la surface du liquide, une odeur fécaloïde, permettent presque à coup sûr d'affirmer que l'eau renferme du bacterium coli en abondance, et déjà ce résultat avertit que l'on se trouve en présence d'une eau fort suspecte, ce que les cultures sur plaques ne manquent presque jamais de confirmer.

*
* *

En résumé, il nous paraît que l'unification des méthodes d'analyse bactériologique des eaux doit se faire par la reconnaissance générale, comme méthode courante d'analyses, de l'ancienne méthode classique de Koch basée sur l'emploi des cultures en plaques de gélatine nutritive alcalinisée, et qu'il n'y a pas lieu de remplacer cette méthode, d'un emploi très général d'ailleurs, par les procédés beaucoup plus délicats, d'une application plus difficile, proposés par Miquel, G. Roux et d'autres savants.

Tout au plus pourrait-on se mettre d'accord sur le remplacement de la viande de veau ou de bœuf dans la préparation du bouillon par l'extrait de viande, et, pour les cas où il s'agit d'analyses dont les résultats doivent être fournis le plus rapidement possible, il serait désirable de préparer dans tous les laboratoires une gélatine additionnée d'agar pouvant être maintenue à une température supérieure à celle que supporte la gélatine ordinaire et permettant ainsi un plus rapide développement des colonies microbiennes.

On devrait aussi s'entendre pour rejeter définitivement les classifications d'eaux de boisson en liquides plus ou moins purs ou plus ou moins dangereux, uniquement d'après le nombre de microbes qu'ils renferment, sans tenir compte des autres éléments fournis par l'examen des conditions locales, par l'analyse chimique, par les circonstances spéciales de chaque cas particulier. Sauf quand une eau renferme des germes spécifiques, découverts par les méthodes spéciales d'analyse bactériologique,

on ne doit considérer la teneur globale en microbes d'une eau que comme un élément d'appréciation, comme un indicateur précieux, mais qui, à lui seul, ne tranche pas tous les points que soulève la question de l'utilisation d'une eau donnée comme boisson pour l'espèce humaine.

P. W. — 10880

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Cinquième question. — *La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne : le bacille de Koch ?*

Rapport présenté par M. le Dr S. ARLOING,
Professeur à la Faculté de médecine, Directeur de l'école vétérinaire, à Lyon (1).

I

État actuel de la question.

MM. Koch et Schütz se proposent d'obtenir la suppression des mesures sanitaires à l'égard des produits fournis par les animaux tuberculeux.

Pour atteindre leur but, ils se sont mis à la recherche d'une base scientifique. Et, alors que tout le monde croyait à l'unité de la tuberculose, depuis les expériences de Villemin, et surtout le beau travail de M. Chauveau, M. R. Koch agita fortement l'opinion publique par sa conférence de Londres sur la dualité (1901).

Le sujet n'était pas absolument nouveau. Avant le Congrès britannique de la tuberculose, Th. Smith, Gaiser, Dinwidie, Frothingham avaient observé certaines différences dans le mode de végétation, les caractères morphologiques et l'activité des bacilles de la tuberculose de l'homme et du bœuf. Mais aucun de ces précurseurs ne songea à faire de la tuberculose humaine et de la tuberculose animale des groupes distincts.

MM. Koch et Schütz, après des expériences considérables et coûteuses, qu'ils avaient longtemps désirées et qu'ils purent exécuter grâce à la

(1) La mission de faire un rapport sur cette question avait été offerte au professeur Nocard, enlevé si prématurément à la science qu'il servait avec tant de dévouement et de distinction. Le bureau central du Congrès, désireux de voir figurer la France dans la Commission internationale des rapporteurs chargés de traiter la 5e question, m'a fait l'honneur de me désigner pour remplacer notre regretté et éminent collègue.

munificence de leur gouvernement, n'hésitèrent pas à faire cette distinction et d'en tirer les conséquences redoutables que tout le monde connaît.

Cette distinction s'appuie sur ce fait, qu'ils disent avoir parfaitement constaté : que la tuberculose humaine n'est pas transmissible expérimentalement au bétail, quel que soit le mode d'infection adopté, tandis que la tuberculose bovine produit toujours et dans tous les cas une infection généralisée.

On n'a pas oublié l'accueil fait sur-le-champ à cette déclaration par lord Lister, Nocard, Mac Fadyean, Thomassen, Crookshank et Ravenel, et peu après par nous-mêmes (août 1901).

Quels que soient les soins pris par M. Koch pour éviter d'engager une discussion sur le côté expérimental de la question, comme on l'a vu à la Conférence de Berlin, au mois d'octobre dernier, de nombreux travaux dus à des expérimentateurs et à des anatomo-pathologistes vinrent démontrer que les conclusions de M. Koch sur la non-identité des agents producteurs des deux tuberculoses étaient inadmissibles. Tels sont les travaux de de Jong, d'Arloing, de Nocard et de la Société de médecine vétérinaire pratique de Paris, de Ravenel, de von Behring, de Stueppe, de Orth, de Max Wolff, de Fibiger et Jensen, de Spronck et Hoefnagel, de Karlinski, de Delépine, de Schweinitz et Schroeder, de Prettner, de Svenson et Stenström, de Edwin Klebs et Rievel, de Schottelius, de la Commission royale britannique, de Sturman, de Westenhöfer, de Gratia (1), etc., etc. J'en oublie; leurs auteurs voudront bien m'en excuser.

Au contraire, bien rares furent les expérimentateurs ou les anatomo-pathologistes qui acceptèrent la dualité.

Non, il n'est pas exact que les bacilles d'origine humaine soient toujours incapables de communiquer la tuberculose au bétail. Non, il n'est pas exact que la tuberculose bovine communique toujours au bétail une infection généralisée.

Au mois de mars dernier, j'avais chargé un de mes élèves, le Dr Eug. Pépier, de dépouiller toutes les tentatives d'inoculation expérimentale de la tuberculose humaine et bovine qu'il pourrait trouver dans la littérature, en excluant les expériences faites sur les carnassiers et les singes.

Ses recherches peuvent, en dernière analyse, se résumer dans le tableau suivant, où le signe + désigne une infection étendue jusqu'aux ganglions lymphatiques de la région inoculée, le signe ◇, une infection s'étendant au delà de la région inoculée et pouvant atteindre à la généralisation, et le signe ○, a un insuccès complet, autant qu'on en juge par un examen macroscopique.

(1) Voir à la fin du rapport très complet et très savant rédigé par M. Gratia.

ESPÈCES ANIMALES INOCULÉES.	VOIES D'INFECTION.	TUBERCULOSE HUMAINE.			TUBERCULOSE. BOVINE.		
		+	◇	○	+	◇	○
Bœufs . .	Voie digestive	4	7	16	2	14	2
	— sous-cutanée	11	4	4	4	5	»
	— veineuse	»	18	3	»	10	»
	— péritonéale.	3	11	7	3	13	2
	— pulmonaire	2	4	2	»	6	»
	— trachéale	1	2	1	»	»	»
	— oculaire	»	1	1	»	1	»
	Inhalation	»	1	3	«	»	»
Porcs. . .	Voie digestive	»	7	10	2	18	3
	— sous-cutanée	»	1	1	»	2	»
	— veineuse	»	1	1	»	2	»
	— péritonéale.	»	2	2	»	5	»
	— pulmonaire	»	2	»	»	4	»
Moutons . .	Voie digestive	»	»	»	»	2	»
	— sous-cutanée	»	»	2	»	2	»
	— veineuse	»	8	1	»	4	»
	— péritonéale.	1	1	»	»	1	»
	— pulmonaire	1	»	1	»	2	»
Chèvres . .	Voie digestive	»	»	»	1	4	»
	— sous-cutanée	»	1	»	»	»	»
	— veineuse	»	14	»	»	3	»
	— péritonéale.	»	»	»	»	2	»
	— pulmonaire	»	2	»	»	2	»
Solipèdes. .	Voie veineuse	»	3	»	»	»	»
	— pulmonaire	2	»	1	1	2	»
	Totaux. . .	25	90	56	13	94	7
		171			114		

D'après ce tableau, sur 171 inoculations de tuberculose humaine au bétail, 25 ont causé une infection régionale, 90, une tuberculose généralisée, 56, un insuccès apparent; sur 110 inoculations de tuberculose bovine, 9 ont donné une infection régionale, 94, une tuberculose généralisée, 7, un insuccès apparent.

Il n'est pas douteux que la statistique d'Eug. Pupier est incomplète. Certaines expériences ne sont pas parvenues à sa connaissance. Enfin, dans ces derniers temps, plusieurs faits ont été publiés qui ne pouvaient figurer dans son travail.

Néanmoins, tel qu'il est, il démontre que la tuberculose humaine peut s'inoculer au bétail dans la proportion de 67.2 p. c. et la tuberculose bovine dans la proportion de 93.8 p. c. De part et d'autre, il y a des succès et des insuccès.

Il n'est donc pas exact, comme je le disais précédemment, que la tuberculose humaine ne puisse s'inoculer au bétail et que la tuberculose bovine produise toujours une infection généralisée sur les animaux.

Malgré le nombre accablant des faits contradictoires, MM. Koch et Schütz, fermant les yeux sur les expériences d'autrui, jetant, au contraire, un regard complaisant sur les leurs, persistent dans leur opinion première.

Ils ne veulent même pas tenir compte des résultats obtenus par l'Office sanitaire impérial allemand dans les expériences de contrôle dont il avait été officiellement chargé.

M. Kossel a publié récemment les résultats fournis par une des trois séries d'expériences entreprises par l'Office : celle de l'inoculation de la tuberculose humaine sous la peau du bœuf. « Sur 39 bacilles humains, retirés de maladies différentes, dit la commission, 19 n'ont déterminé, chez le veau, aucune lésion ; 9 ont entraîné une légère hypertrophie du ganglion voisin de l'inoculation sans tendance à la généralisation ; 7, une hypertrophie un peu plus considérable de ce ganglion ; 2 provenant d'une tuberculose miliaire infantile, et 2 autres, retirés d'une tuberculose intestinale sur l'enfant, ont entraîné une infection générale. »

Par suite d'un raisonnement inacceptable, la Commission réduit à deux le nombre des bacilles humains infectants pour le veau, sous prétexte que les deux autres bacilles ont été empruntés à des lésions constatées sur des enfants qui n'ont pas succombé à la tuberculose, mais à une maladie intercurrente.

La Commission s'est donc efforcée de tendre à MM. Koch et Schütz une main secourable. Elle est même allée plus loin. Transformant tout à coup la question qu'elle avait à résoudre (car il faut avant tout que la tuberculose humaine ne soit pas inoculable au bœuf), la Commission

affirme sans preuve, que les bacilles ayant produit une infection généralisée ne sont pas des bacilles humains, qu'ils viennent médiatement du bœuf, et arrive à cette conclusion un peu torturée que dans deux cas à peine sur trent-neuf *une tuberculose transmise à l'homme par un bovidé a été mortelle.*

Au fond, cette conclusion n'est pas pour déplaire aux partisans de l'unité qui défendent, en définitive, la contamination possible de l'homme par la tuberculose bovine.

Cependant, M. Schütz en a déduit immédiatement que les résultats de la Commission étaient semblables à ceux qu'il avait obtenus en collaboration avec M. Koch.

En réalité, ainsi que M. Orth en a fait la judicieuse remarque devant la Société de médecine berlinoise, 4 fois au moins sur 39 une tuberculose prise sur l'homme a produit une infection généralisée chez le veau. Il conviendrait même d'ajouter les 7 cas où l'on nota une hypertrophie marquée du ganglion de l'épaule. Les inoculations positives seraient donc au nombre de 11, soit dans la proportion de 28 p. c.

J'ajouterai que, dépouillant avec soin le rapport de M. Kossel, je porterais le nombre des inoculations positives à 20, soit à 51.2 p. c.

A la rigueur contentons-nous des 4 cas suivis de généralisation tuberculeuse sur le veau. Ils auraient dû ébranler quelque peu la conviction de M. Schütz. Point du tout; car dans les séances de la Société de médecine berlinoise auxquelles je faisais allusion tout à l'heure, après avoir répondu à ses contradicteurs, qui étaient MM. Lassar, Max Wolf, Orth, Westenhöffer, M. Schütz termine par ces mots : « *L'homme et le bœuf sont deux êtres différents et chacun a sa tuberculose particulière* ».

La question est donc entière, pour M. Schütz, comme elle l'était après la conférence de Londres, en 1901.

En vain, nous dira-t-on, à l'exemple de M. Frankel, que le point de vue hygiénique est celui sur lequel M. Koch a voulu attirer l'attention, ou, comme M. Schütz, qu'il faut comprendre les affirmations de M. Koch, à Londres, dans un sens épidémiologique.

L'épidémiologie ou l'hygiène doivent procéder, autant que possible, des données de la science. Au premier plan se dresse donc une question scientifique qu'il faut d'abord résoudre et lorsqu'elle sera résolue, à l'aide des lumières qui seront à notre disposition, nous essaierons de concilier autant que faire se pourra, la défense de la santé publique avec celle des intérêts.

II

Quelle voie faut-il suivre pour arriver expérimentalement à une solution définitive?

La Commission d'organisation du Congrès international d'hygiène a donc parfaitement trouvé le nœud de la question en nous demandant de dire si *la tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont dues à la même espèce microbienne : le bacille de Koch.*

Les faits recueillis par les expérimentateurs sont aujourd'hui plus que suffisants pour trancher cette question. Il suffirait de les interpréter selon les règles de la critique expérimentale.

A la Conférence internationale de Berlin, l'année dernière, j'avais tenté d'amener l'accord en montrant qu'il fallait cesser d'opposer purement et simplement des faits négatifs à des faits positifs, mais chercher la cause des divergences.

La critique à laquelle je m'étais livré sur mes propres expériences m'avait convaincu que le différend résultait des variations de la virulence du bacille de Koch.

Mon appel n'a pas encore produit tout l'effet désirable. Les récentes discussions, dont l'écho nous est venu de Berlin, en sont la preuve et me démontrent que nous ne parviendrons pas à nous comprendre et à faire avancer la question si nous ne nous entendons pas préalablement sur un certain nombre de points qui sont, en quelque sorte, autant de questions de principes. Tels sont :

1° L'utilité d'une critique expérimentale rigoureuse;
2° La valeur des voies d'inoculation et l'importance des doses;
3° Les caractères d'une inoculation positive;
4° La recherche des résultats de l'inoculation;
5° La valeur des caractères histologiques et anatomiques des lésions;
6° La variabilité du bacille de Koch.

Je vais examiner successivement ces différents points.

I. — Utilité d'une critique expérimentale rigoureuse.

Cl. Bernard a tracé les règles de la méthode expérimentale. L'une des premières est de ne pas prétendre étouffer des faits positifs par des faits négatifs.

MM. Koch et Schütz se sont écartés de cette règle soit en négligeant, dans leurs propres expériences, les résultats qui n'étayaient pas la thèse qu'ils voulaient soutenir, ou les résultats obtenus par leurs devanciers.

M. Schütz s'en est encore écarté, qu'il pardonne à mon amitié de le lui dire, dans la discussion qu'il a soutenu le 15 juillet devant la Société de médecine berlinoise, lorsqu'il a choisi dans les travaux de M. von Behring et de M. Römer les faits seuls qui paraissaient conformes à son opinion. Ces faits, soigneusement sélectionnés, pouvaient nous porter à croire que M. von Behring et M. Römer sont des partisans de la dualité, alors que les deux expérimentateurs de Marbourg, le maître et l'élève, sont d'après l'ensemble de leurs expériences des partisans convaincus de l'unité.

En effet, dans la note que M. von Behring a envoyée à la Conférence internationale de Berlin, notre éminent collègue soutient formellement qu'il n'y a pas entre les bacilles d'origine humaine et d'origine bovine une différence d'espèce, mais seulement une différence d'activité. Dans les expériences que M. Schütz a rappelées, leurs auteurs avaient employé des bacilles humains intentionnellement affaiblis. Cela constituait une des conditions capitales de leurs expériences qu'il ne fallait pas oublier de signaler.

Une autre règle nous recommande d'établir une subordination dans les arguments et de se garder de mettre sur le même rang une observation clinique ou une simple hypothèse et un fait expérimental.

Or, combien de fois n'a-t-on pas vu, au cours des discussions qui se déroulent depuis deux ans, le fait expérimental mis en parallèle et tenu en échec par le fait clinique dans l'interprétation duquel l'imagination de l'observateur joue un très grand rôle.

L'expérimentateur ne doit rien avancer qui ne soit prouvé. Tant que la preuve d'une assertion n'a pas été faite, l'assertion est du domaine des hypothèses.

Par exemple, au dire des dualistes, tout bacille tuberculeux tiré d'une lésion humaine qui se montre capable de produire une infection généralisée sur le veau est un bacille de la pommelière égaré dans l'organisme de l'homme.

Si on leur en demande la preuve, ou bien ils se dérobent à cette question indiscrète, ou bien ils nous répondent que ces bacilles possèdent deux des critères du bacille bovin : 1° il en a la morphologie; 2° il en a la virulence, c'est-à-dire, qu'inséré sous la peau du veau, il détermine toujours une généralisation tuberculeuse.

Or, je démontrerai bientôt qu'il est impossible de se fier à ces deux critères.

J'ajouterai, en terminant, qu'il faut éviter d'introduire dans la discussion des faits n'ayant aucune analogie avec ceux qui sont en discussion, sous peine de semer la confusion.

Par exemple, M. Koch s'est étonné, si les unicistes étaient dans le vrai, que l'on observe pas des endémies de tuberculose comme on observe des endémies de fièvre typhoïde chez les personnes qui font usage d'un lait contaminé; M. Schütz, lui, n'est pas étonné que l'on soit parvenu à forcer la résistance du bœuf avec de fortes doses de bacilles humains, puisque l'on obtient un résultat analogue avec le bacille typhique, celui du tétanos et le bacille pyocyanique sur des animaux qui ne contractent jamais ces maladies spontanément.

Ce rapprochement est absolument condamné par les principes de la pathologie générale

2° Valeur des voies d'introduction et importance des doses.

Dans les expériences d'où MM. Koch et Schütz ont tiré les conclusions que l'on connaît, le matériel infectant avait été introduit par toutes les voies. Celles-ci avaient donc, je ne dirai pas une égale valeur à leurs yeux, mais une valeur telle que les résultats des inoculations étaient légitimement comparables.

Après la publication de mes expériences par lesquelles j'avais adopté la voie veineuse, M. Baumgarten a contesté l'importance des résultats fournis par les injections intra-veineuses.

Ses arguments ont certainement influencé nos collègues allemands, puisque dans les expériences de contrôle entreprises par l'Office sanitaire impérial, on ne voit pas figurer les inoculations intra-veineuses.

M. Baumgarten est tenté de repousser les expériences positives par injection intra-veineuse, parce que ce mode d'inoculation porte en quelque sorte directement les bacilles dans le poumon où ils peuvent former des embolies, s'ils sont accolés de manière à constituer de petits grumeaux. L'inoculation intra-veineuse reviendrait donc à faire une multitude d'inoculations intra-pulmonaires; dès lors, il est impossible de regarder l'éruption granuleuse du poumon comme un fait de généralisation tuberculeuse.

La remarque de M. Baumgarten a son importance. On aurait tort, en effet, de regarder, dans ces cas, l'éruption pulmonaire comme un indice de généralisation. Elle démontre simplement que le poumon de tel animal fournit un terrain propice à la manifestation des propriétés tuberculigènes des bacilles lancés dans la circulation veineuse. Néanmoins, elle peut être suivie d'une généralisation véritable. Dans plusieurs des expériences que j'ai publiées, l'éruption pulmonaire était accompagnée de lésions tuberculeuses dans la rate, le foie et les reins, que l'on ne pouvait pas attribuer à une inoculation directe.

Au surplus, la richesse de l'éruption tuberculeuse du poumon n'est pas nécessairement en rapport avec le nombre des bacilles introduits dans les veines. Elle dépend dans une plus large mesure de la virulence des bacilles et de la réceptivité du sujet.

J'ai vu dans mes nombreuses expériences que les bacilles les plus virulents, autrement dit ceux que nous regardons pour le moment comme les plus tuberculigènes, provoquent le développement d'un très grand nombre de tubercules, que d'autres, moins virulents, provoquent des tubercules rares et disséminés, et que les plus atténués créent des édifications tuberculeuses absolument microscopiques et vont pulluler dans la rate et la moelle des os d'où ils disparaissent ensuite graduellement.

La voie intra-veineuse a donc une très grande valeur, égale et même supérieure à celle des autres voies, quand il s'agit de déterminer la propriété tuberculigène d'un bacille ou la réceptivité d'une espèce pour la tuberculose.

On est donc parfaitement autorisé à l'employer si on le juge nécessaire pour rendre l'action des bacilles plus évidente. Mais il faudra avoir soin de s'en servir régulièrement au cours d'expériences comparatives et de ne pas en opposer les résultats à ceux d'inoculations faites par des modes différents.

On pourra se dispenser de l'utiliser et adopter une voie moins propice à l'édification tuberculeuse, si on veut faire ressortir principalement les différences existant entre la virulence de quelques bacilles ou la réceptivité de quelques espèces animales.

Elle m'a paru la plus propre à la manifestation du pouvoir tuberculigène du bacille de l'homme sur le veau, le mouton et la chèvre, pouvoir qui était nié par les promoteurs de la dualité; c'est pour ce motif que nous l'avons choisie et, probablement pour la même raison, qu'elle est abandonnée sinon contestée par MM. Koch et Schütz.

Le problème qui se débat n'est pas de savoir si le bacille de l'homme manifeste habituellement moins de virulence que le bacille du bœuf. *Ce problème est résolu par l'affirmative, et tout le monde est d'accord.*

La question est de savoir si les deux bacilles ne sont pas de la même espèce. Pour la trancher, on est autorisé à employer les moyens les plus capables de faire ressortir les analogies, les liens étroits de parenté qui rapprochent les deux tuberculoses.

Mon maître, M. Chauveau, a beaucoup insisté, il y a longtemps déjà, sur l'importance de la dose des virus dans les inoculations. Depuis, on est allé jusqu'à vouloir déterminer numériquement le nombre de bacilles nécessaires à produire les effets classiques d'un virus. Il serait facile de montrer que cette prétention est excessive. Mais le fait essentiel subsiste.

Il faut inoculer une certaine quantité de bacilles tuberculeux pour obtenir un résultat.

D'après mon expérience personnelle, dans une série d'inoculations comparatives avec des bacilles différents dont quelques-uns ont une faible activité, il faut injecter dans les veines du veau 2 à 4 centigrammes de bacilles pour obtenir des résultats sérieux. Si le bacille est très actif, la dose est très forte; mais elle menacerait d'être insuffisante, si le bacille était peu virulent.

MM. Koch et Schütz ont généralement employé des doses beaucoup plus faibles; on ne doit donc pas s'étonner si la plupart de leurs expériences sur le bacille de l'homme ont donné des résultats négatifs à un premier examen macroscopique.

Récemment, M. Schütz expliquait la transmission de la tuberculose de l'homme au bœuf, à l'aide de lésions tuberculeuses naturelles, par l'introduction d'un grand nombre de bacilles dissimulés par les débris pulpeux de ces lésions.

Il est possible que M. Schütz ait raison, attendu que les grandes doses de virus forcent d'ordinaire la résistance que certains organismes opposent à l'infection. Mais elles ne créent pas le pouvoir pathogène. Le *modus faciendi* préconisé par M. Westenhöffer constitue donc simplement un moyen de faire éclater une propriété commune au bacille de l'homme et au bacille du bœuf.

Somme toute, puisqu'il s'agit de démontrer l'existence d'une propriété commune aux deux bacilles, gardons-nous d'imiter les expérimentateurs qui préconisent le mode d'inoculation et la dose les moins favorables à la manifestation de cette propriété.

3° Caractères d'une inoculation positive.

MM. Koch et Schütz s'efforcent de faire admettre qu'une inoculation tuberculeuse est positive à la condition de déterminer des lésions généralisées à tous les viscères de l'organisme, particulièrement au poumon. L'inoculation est simplement locale, et ils la regardent comme négative, si les lésions ne vont pas au delà de l'organe mis directement en contact avec le virus ou du ganglion lymphatique qui reçoit les vaisseaux blancs de la région inoculée.

Ainsi, une inoculation sous la peau du cou, dont les effets s'arrêtent aux ganglions pré-scapulaires ou pré-trachéaux, une inoculation qui se borne à l'intestin et aux ganglions mésentériques, sont des inoculations locales qui ne sauraient compter parmi les inoculations positives.

Cette distinction jette une grande confusion dans l'appréciation des résultats.

J'ajoute qu'elle constitue une erreur au point de vue pathogénique.

En effet, l'inoculation est positive dès que le virus se multiplie dans l'organisme ou trahit sa présence par des lésions dont quelques-unes, comme celles de la tuberculose, sont caractéristiques. Ainsi, une inoculation de bacilles dans l'hypoderme produisant *in loco* un nombre plus ou moins grand de granulations tuberculeuses est une inoculation positive; *a fortiori*, si les lésions s'étendent au système lymphatique afférent. La généralisation est le résultat positif le plus complet que l'on connaisse en pareil cas; mais il ne faut pas oublier, sous ce rapport, que la généralisation présente une extension plus ou moins considérable.

Les effets d'un virus obtenus à des degrés différents d'activité plaident en faveur de ces assertions. Très actif, le virus produira des lésions sous-cutanées qui gagneront les ganglions lymphatiques de la région et finiront par se généraliser. Sous un certain degré d'atténuation, ses effets se limiteront au point d'inoculation et aux ganglions lymphatiques voisins; plus atténué encore, le virus paraîtra borner son action au tissu conjonctif; encore plus affaibli, ses effets locaux seront à peu près nuls.

L'extension des effets d'une inoculation est sans cesse progressive. Pratiquement, elle semble comporter des phases successives séparées par des intervalles d'une durée indéterminée. Supposez que la généralisation soit lente à venir et que l'on sacrifie le sujet avant son établissement, on jugera négative une expérience qui serait devenue positive avec le temps.

Le mode d'appréciation de MM. Koch et Schütz et de leurs partisans expose donc à l'erreur.

En définitive, des lésions dites locales attestent un résultat positif, aussi positif que le comportent l'activité du virus inoculé et la résistance de l'organisme. Conséquemment, lorsqu'il s'agit de déterminer simplement la réceptivité d'un organisme pour la tuberculose ou la présence du pouvoir tuberculigène des bacilles, les lésions locales suffisent à l'affirmative et ne doivent pas être dédaignées.

A ce compte-là, il serait possible de montrer à MM. Koch et Schütz des bacilles de la tuberculose bovine qui donneraient des résultats négatifs sur le bœuf, fait absolument contraire à leur opinion générale sur le bacille bovin.

En effet, j'ai eu l'honneur de montrer à la Conférence internationale de Berlin la photographie d'un veau ayant subi deux inoculations de bacilles de pommelière de souche différente, depuis cent cinquante jours, et dont l'aspect extérieur ne dénonçait pas trace de généralisation tuberculeuse. J'apporte ici la photographie d'un autre veau qui a reçu, il y a quinze mois, trois inoculations de tuberculose bovine; une dans chaque flanc avec des bacilles, une à la joue avec des lésions naturelles. Le gonflement

du ganglion voisin a rétrocédé et l'animal a toutes les apparences d'une parfaite santé, bien qu'il donne une réaction positive à la tuberculine et à la séro-agglutination.

Ces deux exemples s'ajoutent à ceux que M. Chauveau a publiés autrefois et à ceux que j'ai observés, au moment de l'apparition de la première tuberculine avec MM. Rodet et Jules Courmont. Et d'après M. Orth, l'Office sanitaire impérial allemand lui-même aurait observé un cas semblable à la suite de l'inoculation systématique de sept bacilles différents.

En résumé, l'inoculation doit être jugée positive, sans conteste, dès que les lésions tuberculeuses se sont établies dans les ganglions où se rendent les vaisseaux lymphatiques efférents de la région inoculée. Elle est même également positive s'il existe au point d'inoculation des lésions nettement tuberculeuses.

4° Recherche des résultats de l'inoculation.

Dans la recherche des résultats d'une inoculation, il est dangereux de se borner à un examen macroscopique des organes.

J'ai déjà fait connaître que l'examen superficiel du poumon, à la suite de l'injection de certains bacilles peu virulents pour le bœuf, m'avait conduit à une solution négative, alors que des coupes microscopiques faites dans plusieurs points de l'organe m'ont permis de voir de très petits tubercules accolés aux bronches, principalement vers les bifurcations, ou bien intra-alvéolaires, dénotant la présence d'un processus tuberculeux incontestable.

J'en dirai autant pour des lésions des ganglions lymphatiques, du foie, des reins et de la rate que l'œil nu est impuissant à déceler.

Par conséquent, l'appréciation rigoureuse des résultats demande l'intervention des examens histologiques. Lorsqu'on aura intérêt à connaître la généralisation tuberculeuse, on ne devra jamais se prononcer pour la négative sans avoir procédé à ces examens.

De même, à la suite d'une inoculation sous-cutanée qui semble être restée locale, il faut faire des coupes histologiques dans quelques points des ganglions lymphatiques correspondants, ou bien inoculer la pulpe de ces ganglions à plusieurs cobayes avant de conclure définitixement.

Il m'est arrivé d'infecter un veau par les veines et des cobayes par le tissu conjonctif avec la pulpe d'un ganglion du cou tuméfié, voisin d'une inoculation sous-cutanée de tuberculose humaine, dans lequel l'œil nu était incapable de déceler un seul follicule tuberculeux, et des cobayes avec la pulpe d'un ganglion du flanc du même sujet, ganglion qui paraissait un peu plus gros qu'à l'état normal. Ces faits démontrent, qu'en

dépit des apparences, les bacilles tuberculeux peuvent s'installer loin du siège de l'inoculation.

5° Valeur des caractères anatomiques et histologiques des lésions.

Dans sa communication de Londres, M. Koch a invoqué en faveur de la dualité, les caractères anatomiques un peu particuliers que présentent les lésions de la tuberculose bovine, ainsi que les caractères histologiques sur lesquels Virchow s'était autrefois prononcé et sur lesquels il est revenu en 1901.

On s'est rarement servi des arguments de cette nature, sinon au début de la polémique. Cependant, comme on les invoque de temps en temps, nous avons entrepris avec mon collègue M. Paviot, chef des travaux d'anatomie pathologique à la Faculté de médecine de Lyon, une étude systématique de la question. Notre travail est sous presse. Nous l'avons fait précéder d'une revue historique et critique due à l'un de nos élèves, M. le Dr Henry.

Cette revue démontre que les caractères sur lesquels s'appuyait Virchow pour séparer la pommelière de la tuberculose ont perdu toute valeur aujourd'hui que les « Riesenzellen » de la tuberculose sont nettement différenciés des éléments géants des tissus conjonctifs et fibreux, et que l'on a étudié le stade récent du développement des lésions de la pommelière dans les séreuses, le poumon, l'intestin, la mamelle, le myocarde, les méninges où ces lésions sont identiques à celles que l'on trouve chez l'homme.

Enfin, c'est encore par les mêmes éléments et les mêmes édifications histologiques caractérisant la tuberculose humaine que maints auteurs ont reconnu la tuberculose du cheval, de l'âne, de la chèvre, du porc, du singe, du chat, du chien, de la lionne, de la poule et du faisan.

Nos propres examens nous permettent de confirmer pleinement les recherches des anatomo-pathologistes qui ont rectifié peu à peu les assertions de Virchow.

Le nombre de ces examens, les conditions dans lesquelles ils ont été entrepris leur donnent une valeur que nous devons signaler. Ils ont porté sur 600 à 650 coupes, faites dans 160 à 180 fragments de poumon, de foie, de rein, de rate ou de ganglions fournis par 41 sujets infectés par des bacilles purs introduits dans les veines. Les sujets avaient été divisés en séries, chaque série comprenait veau, porc, brebis, chèvre, chien, lapin et cobaye, et pour inoculer ces séries, on avait utilisé cinq sortes de bacilles humains et trois de bacilles bovins.

Dans la plupart des expériences, les lésions des poumons possédaient la physionomie microscopique classique du tubercule.

Cependant, exceptionnellement ces lésions auraient offert de réelles difficultés d'interprétation sans le secours de l'examen des autres viscères du même animal et sans la connaissance des conditions de l'expérience. Par exemple, ces lésions peuvent présenter l'aspect d'une pneumonie catarrhale diffuse où des nodules à peine esquissés et granuleux au centre, ne permettent pas d'affirmer la tuberculose; mais alors le foie ou la rate ou ces deux organes renferment des tubercules épithélioïdes qui tranchent la difficulté.

Nous nous permettrons d'insister sur une lésion pulmonaire d'un aspect particulier que nous avons souvent rencontré et sur lequel les observateurs n'ont pas insisté, à notre connaissance au moins. Il s'agit de *blocs cellulaires intra-alvéolaires de caséification en masse* que l'on trouve, isolés, autour des tubercules et parfois au milieu d'eux. Ils apparaissent comme une nappe granuleuse multinucléée dans laquelle se voient encore les vestiges d'anciennes limites cellulaires incomplètement disparues, et légèrement rétractée dans une cavité qui, probablement, est un ancien alvéole.

Étudiant les lésions tuberculeuses pulmonaires anciennes de la vache, nous avons retrouvé ces blocs cellulaires intra-alvéolaires et nous dirons que leur présence nous a paru le trait commun et le plus facile à utiliser pour rapprocher ces lésions de celles des poumons tuberculeux fournis par nos expériences; car on y cherchait vainement des tubercules épithélioïdes, des cellules géantes ou des nodules embryonnaires; en dehors des nappes caséeuses ou calcifiées, il n'y avait que des bandes de cellules rondes, infiltrées. Au surplus, là aussi, à défaut d'une lésion caractéristique dans le poumon, l'examen des organes parenchymateux, tels que le foie, la rate et les ganglions peut fournir la signature histologique désirée.

Somme toute, dans une longue série d'examens histologiques de viscères d'animaux différents inoculés avec des bacilles de provenances diverses, si la plupart des cas offrent des lésions typiques de tuberculose pulmonaire, il en est quelques-unes où le diagnostic doit être complété par l'examen des autres organes et l'analyse, sans parti pris, de lésions qui, de prime abord, ne présente pas la caractéristique du tubercule.

Ne sait-on pas que, chez l'homme, les tuberculoses méningées, certains tubercules du cerveau, les parois d'abcès froids, la tuberculose vésicale, la tuberculose rénale, ne sont pas toujours caractérisés sous le microscope par la présence de tubercules épithélioïdes ou de cellules géantes.

M. Orth a insisté tout dernièrement sur ces faits, à la Société de médecine berlinoise, au sujet d'une argumentation de M. Schütz cherchant à réhabiliter le critérium histologique.

Il faut, dans ces cas, savoir s'aider des lésions d'organes voisins, de certains aspects des cellules épithélioïdes (comme dans les méninges), de la forme nodulaire des scléroses, etc., et, à un degré de plus, l'histologie doit être déclarée impuissante; l'examen bactériologique et l'inoculation prononcent en dernier ressort.

Donc, la *séparation* des tuberculoses humaine et animale, quelle que soit l'espèce considérée, *n'est pas légitimée par l'histologie.*

Dorénavant, il faut renoncer à faire des caractères anatomiques de la tuberculose bovine un élément de discussion et un facteur de la dualité.

6° Variabilité du bacille de Koch.

Il est absolument nécessaire que tout le monde soit convaincu de la variabilité du bacille de Koch, car cette variabilité peut nous donner la clé des différences observées par les expérimentateurs et nous permettre d'accorder à ces dernières leur véritable signification.

Déjà, au mois d'août 1901, dans la *Revue de la tuberculose*, puis à l'*Académie de médecine*, au mois de décembre de la même année, j'ai expliqué les différences relevées par MM. Koch et Schütz dans leurs expériences, par les variations de la virulence du bacille et par le degré de réceptivité des espèces animales, voire même des individus. J'y suis revenu avec insistance à la Conférence internationale de Berlin, où, en terminant ma communication, j'exprimais l'espoir que si les partisans de la dualité voulaient bien expérimenter en s'inspirant de cette notion, ils ne tarderaient pas à s'entendre avec leurs adversaires.

Le changement sur lequel j'osais compter ne s'étant pas produit, il ne sera pas inutile que je m'arrête encore une fois sur ce point et que je fasse connaître mes nouvelles observations qui corroborent d'ailleurs celles que j'ai publiées antérieurement.

Je dois ajouter, pour être exact, que les unicistes admettent actuellement cette variabilité que j'ai été le premier à proclamer autrefois, en 1884.

Elles portent sur les caractères bactériologiques et sur les caractères pathogéniques.

A. — Variabilité des caractères bactériologiques.

MM. Th. Smith, Ravenel, Moëller, Gratia ont étudié comparativement les cultures des bacilles de l'homme et du bœuf, ainsi que les bacilles contenus dans ces cultures.

Les deux premiers ont relevé des caractères un peu particuliers à

chaque tuberculose dignes de fixer l'attention sur la question d'identité ou de dualité des deux bacilles. M. Moëller trouve que ces caractères plaident en faveur de la dualité. M. Gratia estime que les caractères particuliers observés dans l'étude des bacilles du bœuf et de l'homme, n'ont qu'une « signification purement documentaire et sans grande importance ».

J'ai examiné ce sujet devant la Société médicale des hôpitaux de Lyon, au mois d'avril dernier. Je rappellerai les points principaux de cette communication.

a) *Variations affectées par les cultures.*

Ces variations sont parfois considérables et en les observant dans plusieurs tubes de culture, elles font songer à la présence de plusieurs espèces distinctes. Mais, si on a vu se développer les cultures, si on a assisté à l'apparition spontanée des différences qu'elles offrent, on n'accordera à ces différences qu'une importance secondaire au lieu de leur donner la valeur de caractère spécifique.

Effectivement, lorsqu'on cultive pendant longtemps sur un milieu solide glycériné, la pomme de terre par exemple, plusieurs bacilles d'origine humaine ou animale, on finit par rencontrer des aspects végétatifs qui s'éloignent considérablement de l'aspect normal. Et de même que ces aspects particuliers s'étaient établis spontanément, de même ils disparaissent, et la culture retourne plus ou moins promptement vers son type primitif dans des générations ultérieures.

Ainsi, telle culture d'un aspect grenu, sec, peut donner dans sa descendance une culture d'un aspect compact, grisâtre et luisant, et celle-ci engendrera plus tard une culture grasse, mais relevée de saillies verruqueuses plus ou moins sèches au sommet, puis une culture uniformément grenue comme la culture initiale.

Je signalerai de même des changements dans la couleur des colonies.

Il faut dire que les différences entre les cultures issues d'une même souche peuvent être beaucoup plus grandes qu'entre les types les mieux caractérisés de tuberculose humaine et de tuberculose bovine.

Pourtant, étant données les conditions où elles ont apparu, personne ne songera à s'en servir pour établir des coupes spécifiques.

Ont peut artificiellement imprimer à la végétation habituelle du bacille des changements profonds montrant à quel degré la variabilité peut s'introduire dans la vie du bacille de Koch.

J'ai publié, en 1898, la technique que j'ai suivie pour habituer un *bacille humain* donnant d'abord des colonies sèches, verruqueuses, sur

milieu solide, à végéter dans la profondeur d'un bouillon glycériné en culture trouble et homogène. Si on reporte les bacilles de ces cultures liquides sur pomme de terre, ils retournent graduellement aux colonies saillantes et sèches; parfois ce retour s'effectue en une seule génération.

Mon élève et collaborateur, M. Paul Courmont, et plusieurs bactériologistes sont parvenus à obtenir des cultures en liquide de plusieurs souches de bacilles humains, à l'aide d'un procédé plus ou moins semblable à celui que j'ai fait connaître.

J'ai modifié de même un *bacille bovin typique.*

Malgré des différences profondes, dans toutes ces observations, il s'agissait du même bacille. Les caractères végétatifs du bacille de Koch sont donc essentiellement changeants. Par conséquent, les différences que présentent les cultures n'ont pas une importance considérable et, en aucun cas, elles ne peuvent servir de point de départ à une distinction spécifique.

b) *Variations offertes par les bacilles.*

La morphologie des bacilles, ainsi que leur aptitude à fixer et à retenir les colorants, se modifient également dans une large mesure.

J'ai décrit, en 1898, les changements que subit le *bacille humain* lorsqu'il s'accoutume à végéter dans la profondeur du bouillon.

Tantôt il est court, droit, trapu, tantôt long et infléchi, et parfois avec des apparences de ramifications. Tantôt il prend aisément le *Ziehl*, tantôt il le prend mal et se décolore partiellement dans une partie plus ou moins grande de sa longueur. Il présente même dans les cultures jeunes une certaine mobilité.

J'ai comparé les *bacilles bovins* d'une culture sur milieu solide à ceux d'une culture homogène en bouillon glycériné. J'ai trouvé de nombreuses différences. Les premières sont à peu près uniformément courts et trapus; les seconds présentent, à côté de quelques individus semblables aux précédents, des individus très longs, d'un diamètre inégal, quelquefois renflés à une extrémité, parfois aussi pseudo-ramifiés; certaines d'entre eux se morcèlent en petites masses protoplasmiques offrant à la coloration et à la décoloration les propriétés du bacille intact. Reportés sur pomme de terre, ces bacilles tendent de nouveau vers plus d'uniformité, une forme et des affinités colorantes classiques.

On peut donc assister à des variations morphologiques étendues d'un même bacille. Cette mutabilité, observée aussi bien sur les bacilles d'origine humaine que sur les bacilles d'origine bovine, qui avait paru impressionner vivement quelques observateurs, n'a donc pas, en réalité,

une grande importance et ne peut servir d'assisses à une thèse séparatiste.

B. — Variabilité des caractères pathogéniques.

Je pense avoir été le premier, en 1884 et 1886, à fixer l'attention sur les variations de la virulence du bacille humain, à l'occasion d'une étude expérimentale sur les lésions tuberculeuses dites *scrofuleuses* et sur la tuberculose viscérale.

Certaines lésions ganglionnaires infectaient le cobaye sans pouvoir tuberculiser le lapin, tandis que la tuberculose pulmonaire et celle des méninges infectaient simultanément ces deux animaux.

Plusieurs observateurs ont vérifié l'exactitude de cette différence. Mais au lieu d'admettre avec nous qu'elle dépendait de variations dans la virulence des bacilles, Eve, Straus, de Renzi, Leloir, Nocard préféraient les rattacher au nombre des bacilles présents dans les lésions. Leur opinion procédait d'observations microscopiques faites par Koch sur la tuberculose des articulations.

Je n'en ai pas moins étendu mes recherches comparatives aux diverses formes de la tuberculose chirurgicale, puis, avec Jules Courmont, à la tuberculose de la peau. Enfin, dans cet ordre d'idées, MM. J. Courmont et Denis ont étudié dans mon laboratoire le degré de virulence de plusieurs cas de tuberculose pulmonaire.

Toutes ces observations m'ont conduit à la notion de la variabilité du virus tuberculeux, chez l'homme, dans toutes les formes de la maladie.

Elles sont réunies et synthétisées dans mes *Leçons sur la tuberculose.*

Si, maintenant, j'envisage les bacilles humains cultivés à l'état pur, je les trouve exposés à des variations analogues.

Pour vérifier les assertions de MM. Koch et Schütz, j'ai inoculé cinq *bacilles humains* de provenances différentes à autant de séries d'animaux. J'ai fait toutes les inoculations par injection intra-veineuse pour les rendre comparables.

Les résultats en sont connus. Ces 5 bacilles, inoculés à la même dose ont tous infecté le bétail, mais avec une gravité différente.

Tous ont causé des lésions pulmonaires nombreuses, confluentes même, des lésions tuberculeuses microscopiques dans le foie, la rate, les reins; enfin, ils ont déterminé la mort du plus grand nombre des sujets, notamment des veaux, dans un délai variable ; deux fois la virulence s'est montrée égale à celle de la plupart des bacilles bovins.

Les deux autres sortes se sont montrées beaucoup moins actives; on a

dû sacrifier tous les animaux inoculés; à l'autopsie, les lésions du poumon étaient tellement petites qu'elles pouvaient passer inaperçues; elles étaient visibles seulement à l'examen microscopique; en dehors des quelques jours qui suivirent l'inoculation, les sujets ayant reçu ces bacilles semblaient en excellente santé.

La variabilité de la virulence des *bacilles retirés des lésions tuberculeuses de l'homme* se trouve donc démontrée par ces expériences.

On peut affirmer aussi la variabilité des *bacilles d'origine bovine*, puisque MM. Koch et Schütz croient être en mesure d'avancer que l'inoculation sous-cutanée de ces bacilles entraîne constamment une généralisation, tandis que plusieurs expérimentateurs et moi-même avons observé des bacilles dont les effets ne dépassent pas le territoire lymphatique de la région inoculée et, conséquemmet, dont la virulence est moins grande que celle des premiers.

Voilà des exemples où la virulence des bacilles s'est modifiée plus ou moins profondément d'une manière spontanée. Je vais en citer d'autres où les modifications ont été volontairement cherchées.

Au cours de mes travaux de 1884 et 1886, il m'est arrivé d'augmenter la virulence de certaines lésions chirurgicales par plusieurs passages successifs dans l'organisme du cobaye. Un certain nombre de lésions n'infectant que le cobaye, au début, finissaient ensuite par infecter le lapin. Les lésions plus profondément différenciées se bornaient à infecter le cobaye.

Les changements les plus profonds sont ceux que j'ai obtenus en habituant les bacilles à végéter dans la profondeur du bouillon glycériné.

Tel bacille humain, qui, avant d'être accoutumé au bouillon, tuberculisait le lapin et le cobaye par toutes les voies d'inoculation, offre maintenant des propriétés particulières : il infecte très difficilement et très faiblement le cobaye par la voie sous-cutanée; il paraît sans action sur le lapin par la même voie. Injecté dans le sang de ce dernier, il détermine une sorte d'infection tuberculeuse septicémique, mortelle en deux ou trois semaines, sans lésions tuberculeuses apparentes dans le poumon. On le croirait dépossédé de son pouvoir tuberculigène. Cependant, si on l'introduit à dose convenable dans la cavité péritonéale du lapin, il provoque une belle éruption tuberculeuse sur l'épiploon et quelques points du mésentère ou des anses intestinales.

Propagé longtemps en bouillon, par cultures successives, il peut reprendre, sans cause connue, une minime partie de son ancienne virulence et provoquer une éruption très discrète de très fins tubercules dans le poumon.

Sur le veau, les effets des injections intra-veineuses n'ont plus la même physionomie. Mais pour avoir changé de faciès, ils n'en sont que plus redoutables. En effet, ces injections déterminent des infiltrations pneumoniques très étendues qui entraînent la mort de l'animal en quelques semaines.

Les bacilles du bœuf n'échappent pas non plus à la loi de la variabilité lorsqu'on les fait vivre dans des conditions nouvelles,

J'ai dit précédemment que j'avais habitué un bacille bovin de virulence normale à vivre dans la profondeur du bouillon glycériné. Au bout de quelques générations dans ce milieu, les bacilles s'étaient modifiés quant à la virulence. Ils étaient toujours très redoutables pour le mouton et la chèvre, tolérés, au contraire, d'une façon remarquable par le veau. En outre, les réactions qu'ils déterminaient dans le poumon étaient également modifiées : au lieu de l'éruption granuleuse habituelle, ils provoquèrent sur la chèvre et le mouton des infiltrations lobulaires massives, répandues çà et là dans l'organe, d'une teinte grisâtre, d'un aspect sarcomateux sur la coupe.

Il est impossible de rêver un changement plus profond des propriétés pathogènes, puisque non seulement la virulence était modifiée d'une manière absolue et d'une manière relative, mais avait revêtu une modalité particulière, qui la rendait méconnaissable à quiconque n'aurait pas assisté à la transformation.

Cependant, il s'agissait, dans les deux cas, du même bacille humain et du même bacille bovin, modifiés par le milieu artificiel où je les avais transplantés.

Bornant cette argumentation au bacille des mammifères, je ne parlerai pas de la tuberculose des oiseaux. Mais nous savons que plusieurs expérimentateurs ont observé que, sous l'influence de certaines conditions naturelles ou artificielles, le bacille avaire prend les attributs du bacille des mammifères. La poule elle-même peut héberger un bacille d'une virulence égale à celle du bacille bovin; témoin la remarquable observation que M. von Behring nous a fait connaître dans ses travaux sur l'immunisation. Et pourtant n'avait-on pas établi, en principe, que le bacille aviaire ne pouvait s'inoculer aux mammifères et réciproquement ?

III

Résumé.

La variabilité des caractères bactériologiques et des propriétés pathogéniques du bacille de Koch est donc incontestable, et suffit, comme

nous le disons dans nos diverses publications depuis 1901, à expliquer les différences observées par MM. Koch et Schütz, ainsi que par tous les expérimentateurs qui se sont occupés de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine, sans qu'il soit nécessaire d'invoquer l'existence de deux bacilles distincts.

Entre divers bacilles de provenance humaine, de même qu'entre divers bacilles d'origine bovine, on peut rencontrer des différences de virulence aussi grandes que celles qui permirent à MM. Koch et Schütz de séparer le bacille humain du bacille du bœuf. Faudrait-il alors admettre plusieurs espèces de tuberculose humaine et de tuberculose bovine?

Cela ne saurait entrer dans l'esprit de personne.

Les bacilles de la tuberculose sont d'une souche unique. Depuis le moins actif jusqu'au plus virulent, on trouve de nombreux intermédiaires. Acclimatés dans l'organisme du bœuf, leur virulence pour le bœuf atteint à un degré généralement plus élevé que chez l'homme. Mais dans la tuberculose humaine, on en rencontre de très énergiques sans qu'il soit possible d'affirmer qu'ils dérivent immédiatement de la tuberculose bovine.

Autrement dit, l'étude impartiale des faits, à la lumière des principes de la méthode expérimentale, à la faveur de certaines notions de pathogénie et de bactériologie générale, nous amène fatalement à conclure que *la tuberculose humaine et celle des animaux domestiques relèvent d'une même espèce microbienne, le bacille Koch,* susceptible toutefois de se présenter sous des caractères diversifiés de forme et de virulence, essentiellement changeante, qui peuvent tout à coup et à chaque instant, sous des influences encore mal connues, lui faire perdre ou lui faire acquérir de l'activité. Ce sont autant de raisons pour prendre à son égard, partout où on le rencontre, des mesures défensives.

* * *

J'ai terminé avec la partie dogmatique de la question, la seule que je me proposais d'examiner.

J'ajouterai pourtant quelques mots.

Devant l'évidence aveuglante de certains faits, MM. Koch et Schütz veulent bien reconnaître que la tuberculose de l'homme peut produire quelquefois une infection généralisée sur le veau. Mais ils veulent que, dans ces cas, la tuberculose de l'homme ait une origine bovine.

Conséquemment, ils admettent, en vertu de leur critérium que la tuberculose bovine se transmet quelquefois à l'homme.

En vertu du même critérium, ils ne peuvent se refuser à admettre que

les tuberculoses bovines qui, par inoculation, ne produisent pas d'infection généralisée sur le veau, soient d'origine humaine.

Leur propre raisonnement nous conduit donc à la transmission de la tuberculose bovine à l'homme et de la tuberculose humaine au bétail.

MM. Koch et Schütz nous disent qu'ils ne connaissent pas d'exemple avéré d'infection du bétail par l'homme. On en a cité cependant plusieurs qui semblent très probants. J'en puis signaler d'inédits : M. le Dr Dumarest, directeur du sanatorium Félix Mangini, à Hauteville (Ain), a rencontré plusieurs cas d'infection intestinale et ganglionnaire sur des porcs entretenus dans l'établissement avec les restes de la table des malades. Ici, la relation entre la cause et l'effet est tellement étroite qu'il me semble impossible de ne pas reconnaître l'influence du bacille humain sur le porc.

Mais, font remarquer MM. Koch et Schütz, les cas d'infection de l'homme par le bœuf sont si rares qu'ils sont négligeables.

Au point de vue moral et humanitaire, je trouve à ce raisonnement une très grande désinvolture.

J'ai dit autrefois et je répète aujourd'hui avec M. Orth : que le danger soit petit ou grand, dès qu'il s'agit de la vie humaine, il faut le combattre par tous les moyens au lieu de le cacher sous des apparences scientifiques et sous des discussions subtiles.

Il y a plus encore, si l'infection directe de l'homme adulte par le bœuf est rare, il n'en est probablement pas de même de l'enfant. Des expériences que j'ai faites sur le tout jeune chevreau me permettent de me rallier à l'opinion de M. von Behring, sur la vulnérabilité de l'intestin chez les très jeunes sujets. D'autres expériences faites dans mon laboratoire par MM. Nicolas et Descos, démontrant le passage fréquent des bacilles de la tuberculose de l'intestin dans les vaisseaux lymphatiques, sont de nature à me faire redouter que l'introduction d'aliments souillés dans le tube digestif n'aille provoquer ailleurs des localisations tuberculeuses sans laisser de signature à la porte d'entrée.

Ce n'est pas tout. Il y a lieu de croire, en effet, que les quelques hommes infectés par le bœuf deviendront à leur tour autant de foyers infectieux très dangereux pour leur entourage.

MM. Koch et Schütz nous diront peut-être que, débarrassés des soins donnés à la tuberculose animale, nous protégerons mieux les hommes et que les dangers de contagion que je signalais seront évités dans une large mesure.

Cependant il en subsistera toujours une partie. Dans tous les cas, quelles que soient les mesures prises contre la contagion, on ne pourra

pas échapper aux conséquences de la prédisposition chez les descendants de ces infectés.

Somme toute, la contagion d'homme à homme est évidente, personne ne la conteste; il faut donc la combattre avec la plus grande énergie. Mais, d'un autre côté, je ne vois pas de raisons scientifiques pour ne prendre aucune mesure contre le danger dérivant de la tuberculose animale.

Le rôle de l'animal dans la propagation de la tuberculose humaine est beaucoup moins grand que celui de l'homme, tout le monde est d'accord sur ce point; toutefois il serait illogique et souverainement imprudent de le méconnaître.

Notre devoir est donc de prendre toutes les précautions nécessaires contre la possibilité d'une infection d'origine animale, en nous efforçant de faire une œuvre rationnelle où nous concilierons tous les intérêts, en sauvegardant les droits imprescriptibles de la science.

P. W. — 10725

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES

Cinquième question. — *La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne : le bacille de Koch ?*

Rapport présenté par M. le Dr D.-A. DE JONG,
Vétérinaire de l'État, à Leyde.

La question posée par le Comité d'organisation de ce Congrès donne à réfléchir sur divers points. D'abord, on se demande quels sont les animaux dont il est question ici?

La tuberculose étant une maladie bien fréquente non seulement chez les animaux domestiques mammifères, mais se rencontrant aussi assez souvent chez les oiseaux domestiques, plus spécialement chez les gallinacés, il s'ensuit que la dite question contient celle-ci : « La tuberculose humaine, des autres mammifères et celle des oiseaux sont-elles dues à la même espèce microbienne : le bacille de Koch? »

Viennent ensuite deux autres : Qu'est-ce que c'est qu'une *espèce microbienne?* Et qu'est-ce qu'on entend à ce jour par le bacille de Koch ?

Il vaut mieux traiter d'abord la dernière question. Que veut dire : le bacille de Koch?

Ce nom employé par préférence dans les pays romains où l'on parle la langue française est un synonyme de l'expression : bacille de la tuberculose, bacille tuberculeux (*bacillus tuberculosis*). En parlant du bacille de Koch, on a voulu rendre hommage au grand savant allemand qui, en 1882, vint proclamer l'unicité étiologique de la tuberculose de l'homme et des animaux, y compris les oiseaux, en décrivant comme cause identique de ces maladies un microbe spécifique, *le bacille de la tuberculose* [1] (1).

(1) Les nombres entre crochets se rapportent à la littérature citée à la fin de ce rapport.

A ce jour, en 1903, nous savons que déjà peu d'années après la découverte de Koch la spécificité de ce bacille pour toutes les tuberculoses, fut combattue pour une d'entre elles. C'était vrai que la tuberculose des mammifères était causée par un bacille tuberculeux spécial : il en était de même pour la tuberculose des poules, mais il existait de grandes différences entre les deux bacilles spécifiques. C'est depuis lors qu'on a parlé du bacille de la tuberculose aviaire (*bacillus tuberculosis avium*) et du bacille de la tuberculose (*bacillus tuberculosis*), tout court, indiquant par la dernière terminologie l'agent spécifique de la tuberculose des mammifères, plus particulièrement celui de la tuberculose de l'homme.

Je n'ai pas l'intention de relever ici l'histoire des recherches sur la tuberculose aviaire qui ont conduit à la séparation des deux tuberculoses. Un nombre d'expérimentateurs y ont consacré leurs forces scientifiques. Je veux nommer Rivolta [2], Maffucci [3], Straus et Gamaleia [4], et aussi Koch lui-même [5].

Ces recherches ont été suivies d'une série d'autres ayant pour but d'élucider les relations qui existent entre la tuberculose aviaire et celle des mammifères. Les deux bacilles sont-ils tout à fait différents quoiqu'ils possèdent quelques qualités communes? Ou bien, les différences dépendent-elles de l'action des milieux dans lesquels ils vivent? Le bacille des oiseaux est-il seulement un bacille des mammifères modifié quant à ses caractères culturaux, pathogéniques, etc.?

Ces questions sont loin d'être résolues à ce moment et nous aurons l'occasion d'en parler encore. Ici, il importe seulement de savoir si le bacille aviaire peut être compris dans le nom : bacille de Koch. Quand on se rend compte de l'histoire du nom, la réponse doit être affirmative. Mais il ne faut pas oublier que Koch vient de dire du bacille aviaire (*loc. cit.*), *qu'il est une espèce par elle-même, mais très apparenté au bacille de la tuberculose proprement dite.*

On comprendra maintenant que la question posée par le comité d'organisation offre une certaine difficulté. Acceptant qu'il a compris dans la tuberculose des animaux domestiques celle des oiseaux et qu'il applique le nom bacille de Koch au bacille de la tuberculose aviaire, il est à remarquer que d'après le jugement de Koch lui-même, le nom bacille de Koch représente *deux espèces différentes, quoique très apparentées.*

Or, le nom bacille de Koch peut seulement désigner *un* microorganisme, par exemple celui décrit par Koch en 1882, et il peut donner de la confusion sachant maintenant que Koch a fait de son microbe *deux espèces* distinctes. Il y a ainsi *deux bacilles de Koch.*

Tenant compte de ce fait, la question peut être formulée ainsi :

« La tuberculose de l'homme et celle des animaux domestiques, y compris les oiseaux, sont-elles dues à un même bacille de la tuberculose? »

Acceptant ainsi, ce qui est bien naturel, que le Comité du Congrès a visé à la fois la tuberculose des mammifères et celle des oiseaux, on se demande si la question ne doit pas être étendue plus loin, je veux dire à *la tuberculose des poissons*.

Pour en juger, il est important de savoir si on est en droit de ranger les poissons, et notamment les *carpes*, parmi les animaux domestiques? Il me semble qu'il doit en être ainsi. Mais l'étude de la tuberculose pisciaire a donné jusque maintenant si peu de résultats nets; on est encore si peu d'accord sur les qualités du bacille isolé par Dubard, Bataillon et Terre, et sur les modifications que subissent le bacille des mammifères et celui des oiseaux dans le corps des animaux à sang froid, qu'il me semble impossible d'en déduire des données pour l'hygiène pratique, et par cette raison je ne trouve pas opportun de traiter de la tuberculose pisciaire dans le présent Congrès.

Ayant supposé qu'il est dans l'intention du Comité de faire discuter par le Congrès la relation qui existe entre la tuberculose des oiseaux et celle des mammifères, je ne veux pas manquer de remarquer que sans doute par une autre raison à la fois scientifique et pratique, le Comité a posé le problème de l'unicité de la tuberculose. A ce moment, l'identité de la tuberculose de l'homme et celle des autres mammifères est une question brûlante, et on se demande, pour parler dans le style du Comité : la tuberculose de l'homme et celle des autres mammifères sont-elles causées par le même bacille? Les bacilles isolés sont-ils identiques, sont-ils d'une même *espèce?*

C'est ici l'occasion de revenir à une autre question faite plus haut : Qu'est-ce qu'on entend par une *espèce microbienne?*

Elle nous mène dans la classification et le systématique des microbes qui, chacun le sait, est difficile à faire à cause de l'instabilité des caractères, aussi bien morphologiques que biologiques. Et quand on se demande : le bacille de la tuberculose forme-t-il une espèce microbienne bien définie, on risque d'éprouver toutes les difficultés qu'offre la détermination systématique des microbes. Peut-on dans ce cas spécial parler d'un *bacille?* Et tout ce qu'on sait des bacilles de la tuberculose est-il suffisant pour créer un groupe distinct qu'on peut appeler « espèce »? Nous ne le croyons pas. Mais, pour ne pas faire dévier le débat, nous estimons qu'il n'y a pas lieu de s'arrêter sur ce point. La question dont il s'agit est donc réellement celle-ci : Les bacilles de la tuberculose de l'homme et ceux de la tuberculose des autres mammifères (et aussi celui de la tuberculose aviaire) sont-ils les mêmes, sont-ils identiques? Ou bien

les différences que nous offrent ces bacilles sont-elles si grandes qu'il est nécessaire de les séparer? S'agit-il d'une, de deux, ou de plusieurs maladies?

Nous croyons pratique de parler d'abord de la tuberculose de l'homme et de celle des autres mammifères domestiques et d'examiner plus tard la tuberculose aviaire dans ses relations avec la tuberculose des mammifères.

LA TUBERCULOSE DES MAMMIFÈRES.

Après la séparation des tuberculoses des mammifères et des oiseaux, faite par Rivolta, Maffucci, Koch, Straus et Gamaleia, le monde scientifique acceptait toujours l'identité de la tuberculose de l'homme et celle des mammifères; on les croyait causées par le même virus, le même agent spécifique, le bacille de la tuberculose des mammifères découvert par Koch. Les recherches du grand savant allemand ne laissèrent aucun doute sur ce point. Ainsi, la maladie pouvait passer de l'homme aux animaux et *vice versa*. L'infection mutuelle était possible.

Aussi, un nombre de recherches ont été exécutées avec le but de confirmer l'unicité proclamée par Koch. Je n'estime pas nécessaire de les analyser ici; je l'ai fait dans mon rapport à M. le ministre des eaux, du commerce et de l'industrie des Pays-Bas [6] et probablement j'aurai l'occasion de revenir à quelques-unes d'entre elles. Elles se rapportent principalement à des expériences d'inoculation ou de contamination d'animaux avec des matières tuberculeuses provenant de l'homme. Et quoique, dans plusieurs cas, on ne réussît point ou presque pas à infecter l'animal et que, dans d'autres cas, l'infection avec des bacilles humains fût plus difficile qu'avec des bacilles d'animaux, personne n'osait mettre en doute l'unicité de la cause des tuberculoses. Même le savant expérimentateur Théobald Smith, qui exécutait ses expériences avec une exactitude parfaite [7] n'était pas parvenu à établir la non-identité du bacille humain et du bacille bovin; il en est arrivé à distinguer deux variétés du bacille de la tuberculose, celui de l'homme et celui du bœuf. Il persistait à croire à l'infection de l'homme par des produits provenant du bœuf et réciproquement.

Ce fut le professeur Koch lui-même, le fondateur de l'unicité de la tuberculose, qui bouleversa cette doctrine en 1901, au Congrès de Londres, dans une communication connue aujourd'hui de tout le monde médical et dont je vais examiner certains points.

Après avoir donné un aperçu de ses expériences, exécutées avec le professeur Schütz de Berlin, expériences dans lesquelles il n'avait pas réussi à infecter le bœuf, le porc, l'âne, la chèvre ni le mouton

avec le bacille tuberculeux de l'homme, Koch dit textuellement (je répète en anglais) :

" Considering all these facts, I feel justified in maintaining that
" human tuberculosis differs from bovine, and cannot be transmitted to
" cattle. It seems to me very desirable, however, that these experiments
" should be repeated elsewhere, in order that all doubt as to the correct-
" ness of my assertion may be removed. "

Parlant ensuite de la réceptivité de l'homme pour la tuberculose du bœuf, Koch était d'avis que si le bacille bovin est capable d'infecter l'homme, on doit fréquemment rencontrer chez celui-ci des lésions de tuberculose de l'intestin, résultant de la consommation de la viande ou du lait des bovidés tuberculeux. Pour Koch, les cas de l'espèce sont rares. D'ailleurs, ils peuvent être aussi d'origine humaine, par déglutition de salive. Cependant, aujourd'hui, on est capable d'en reconnaître l'origine. Il suffit de cultiver le bacille tuberculeux se trouvant dans les lésions intestinales et de l'inoculer sous la peau d'un veau. Koch n'a fait que quelques expériences dans ce sens, et les résultats qu'il a obtenus ne permettent pas de conclure que la tuberculose du bœuf se rencontre chez l'homme. En conséquence, il dit :

" I should estimate the extent of infection by the milk and flesh of
" tubercular cattle, and the butter made of their milk, as heardly
" greater than that of heriditary transmission, and I therefore do not
" deem it advisable to take any measures against it. "

Il est bien connu que l'opinion exprimée à Londres par le savant bactériologiste allemand a été combattue sur-le-champ par Lister, Nocard, Bang, Woodhead, Mac Fadeyan et d'autres.' Mais, néanmoins, tout le monde resta sous l'impression des nouvelles conclusions du professeur Koch.

Pour pouvoir les juger, il fallait de nouvelles recherches, comme l'avait recommandé Koch lui-même. Mais auparavant il était nécessaire de connaître, d'une manière plus précise, les expériences de Koch et Schütz. Or, celles-ci ont été publiées plusieurs mois après le congrès de Londres, et chacun a eu l'occasion de les étudier et de juger si les conclusions que les auteurs en avaient déduites étaient justifiées. D'un autre côté, un grand nombre d'expérimentateurs ont livré les résultats de leurs recherches sur le même sujet, ayant pour but de contrôler celles de Koch et Schütz.

*
* *

Le rapport officiel [8] de Koch et de Schütz donne-t-il le droit de conclure comme ils l'ont fait?

Sur ce point, je veux me référer aux remarques faites par Stuurman [9] dans sa thèse de doctorat; ses expériences, exécutées dans mon service, forment la suite des miennes. On y lit :

« D'après Koch et Schütz furent employés pour les expériences des « grands animaux : l'âne, le bœuf, le mouton, la chèvre, le porc et le « chien; des petits animaux : des lapins, des rats, des souris, des « pigeons et des poules. Cependant, on ne trouve aucune mention sur « plusieurs de ces animaux dans le procès-verbal des expériences.

« On peut diviser celles-ci en trois séries, à savoir : expériences sur « des veaux, sur des porcs et sur des moutons. Pour réaliser l'infection, « on a eu recours aux procédés par alimentation, par injection sous-« cutanée, intra-abdominale et intra-veineuse et, enfin, par inhala-« tion.

« On a employé en tout cinquante-cinq animaux : vingt-cinq veaux, « vingt-quatre porcs et six moutons. On a pris dix-neuf veaux, douze « porcs et trois moutons pour les expériences avec des bacilles tubercu-« leux provenant de l'homme; les autres, pour les expériences avec le « bacille de bœuf.

« Les résultats furent les suivants :

« Les vingt et un animaux, dont six veaux, inoculés avec les bacilles « bovins, devinrent tous tuberculeux et plusieurs d'entre eux (six, dont « trois veaux) succombèrent à la tuberculose expérimentale. Chez tous, « on constata la tuberculose par l'examen microscopique et par l'inocu-« lation de cobayes. Les trente-quatre expériences avec de la matière de « l'homme sont renseignées comme négatives, excepté quatre, considé-« rées comme ayant donné un résultat dubieux. Koch et Schütz en « concluent : *que les moutons, aussi bien que les porcs et les veaux, ne « deviennent pas malades après inoculation avec les bacilles tuberculeux de « l'homme, tandis que les moutons infectés avec des bacilles de la pomme-« lière contractent une tuberculose qui ressemble à celle que l'on observe « chez les veaux. Dans tous les cas, la généralisation de la tuberculose chez « les veaux a paru marcher plus vite que chez les moutons.*

« Comme l'on fait déjà Arloing [10], Szekely [11] et d'autres, il y a lieu « de critiquer les expériences de Koch et Schütz.

« Les résultats de quatre expériences qualifiées *douteuses* se rapportent « à deux porcs, un mouton et un veau, infectés avec des bacilles de « l'homme. Les deux porcs acquérirent, outre une affection de divers « ganglions lymphatiques, une tuberculose miliaire des poumons. Le « veau possédait, comme le montrait l'autopsie, quelques foyers tuber-« culeux dans les poumons. Chez le mouton seul, on ne trouva pas de

« bacilles dans les tubercules pulmonaires, mais le résultat de l'inocu-
« lation chez le cobaye n'était pas encore connu.

« De ces quatre cas, on a le droit d'en appeler trois comme *positifs;*
« le quatrième seul peut être considéré comme douteux.

« Parmi les expériences sur les porcs, il s'en trouve encore trois dont
« les résultats sont appelés négatifs par Koch; quoique les altérations
« fussent peu étendues, il y a plus de raison de les appeler positifs.

« Encore a-t-on fait quelques fautes d'expérience. Dans des expé-
« riences parallèles, on n'a pas toujours choisi les mêmes endroits du
« corps pour l'inoculation (expériences chez les veaux). La quantité
« injectée de bacilles n'était pas toujours la même (injection intra-vei-
« neuse chez les veaux). Enfin, il y a des expériences (d'alimentation
« chez des porcs) où la matière virulente fut donnée de façon différente
« (crachats et culture). On a laissé en vie plus longtemps que leurs cor-
« respondants quelques animaux infectés avec de la matière de l'homme,
« sans avoir indiqué si l'état de santé de ces correspondants, inoculés
« avec le bacille bovin, exigeait de les tuer plus tôt.

« Quand on se rend compte de ces fautes — bien que probablement
« elles n'aient eu qu'une petite influence sur les résultats définitifs —,
« on a seulement le droit de dire que les bacilles humains, employés
« par Koch, ont montré une plus petite virulence envers les animaux
« d'expérience que les bacilles du bœuf. »

Il existe donc une divergence d'appréciation sur la valeur et les résultats des expériences de Koch et Schütz. Tandis que les savants expérimentateurs de Berlin en tirent la conclusion que le bœuf, le porc et le mouton sont réfractaires à une infection avec le bacille de la tuberculose humaine, il y a des auteurs qui se croient autorisés à dire que les mêmes expériences prouvent qu'une telle infection est en tout cas possible, quoiqu'ils admettent que le bacille de l'homme se montre doué d'une virulence moindre que le bacille bovin.

Je suis de cette dernière opinion, et je crois que les résultats des expériences de Koch et de Schütz, même s'ils avaient été confirmés tout à fait par d'autres expérimentateurs, ne peuvent jamais donner le droit de dire que la tuberculose de l'homme n'est pas transmissible au bétail, comme l'a déclaré le professeur Koch à Londres, pas plus qu'on a le droit de conclure dans un sens analogue des expériences précédentes de Smith et d'autres.

Il y a une autre chose qui me frappe toujours en relisant le discours de Koch à Londres et le rapport de Koch et Schütz, c'est la suivante : pourquoi Koch et Schütz se sont-ils bornés à des expériences avec les

bacilles de l'homme et du bœuf? Il y a cependant encore d'autres bacilles; ceux du cheval, du mouton, du porc, de la chèvre, etc. Qu'est-ce que les auteurs en pensent? Sont-ils différents de ceux du bœuf ou non? Et on n'avait pas le droit de négliger cette question, parce que Koch, en niant le danger pour l'homme de l'emploi du lait et de la viande des bœufs tuberculeux, n'était pas autorisé à nier le danger auquel se trouve exposé l'homme de la part des autres animaux et notamment du porc. Cette omission, pour elle, avait dû retenir, comme il veut me paraître, d'un jugement de tendance si étendue que celui du grand bactériologiste. Il ne s'agit pas seulement, à ce jour, de la tuberculose de l'homme et de celle du bœuf, mais aussi de la tuberculose des autres animaux.

Une autre imprudence me semble être le critérium du diagnostic différentiel entre les bacilles humain et bovin, proclamé par Koch. Il suffirait simplement d'inoculer par voie sous-cutanée un veau. Si l'animal contracte la fièvre en neuf à dix jours, une tuméfaction au point d'inoculation, un gonflement du ganglion lymphatique voisin, et si la mort s'ensuit, il s'agit d'un bacille de bœuf. Quand, au contraire, il se produit simplement une tuméfaction passagère et de la fièvre pendant les premiers jours, c'est qu'on a inoculé un bacille de l'homme.

Mais alors les autres bacilles, ceux du cheval, du porc, etc., qu'est-ce qu'ils font chez le bœuf? On ne le dit pas. Et chacun va comprendre que le célèbre explorateur du domaine de la tuberculose avait pu trouver dans l'action pathogène de ces bacilles des indications pour modifier ses conclusions.

Les expériences instituées pour vérifier la nouvelle doctrine de Koch, qu'est-ce qu'elles ont appris?

Il était probable qu'elles ne donneraient pas une confirmation absolue de l'opinion de Koch, car nous savions déjà par des recherches antérieures, de Chauveau, de Klebs, de Bollinger, de Kitt, de Crooksshank, de Martin, de Smith, de Frothingham, de Dinwiddie, qu'on peut réussir à infecter le bœuf avec le bacille provenant de l'homme. Thomassen [12], au congrès de Londres, avait d'ailleurs déjà communiqué des résultats positifs dans ce sens. Mais, depuis lors, les expériences de Delepine [13], Karlinski [14], Prettner [15], Arloing [16], Nocard [17], Ravenel [18], Orth [19], Wolff [20], Fibiger et Jensen [21] ont prouvé que l'opinion de Koch n'est pas justifiée. En plusieurs cas, on a réussi à donner au bœuf et à d'autres animaux une tuberculose vraie au moyen de bacilles tuberculeux de l'homme. Et quoiqu'il y eut des résultats négatifs et des cas d'infection tuberculeuse assez bénigne, il y en a d'autres

où la tuberculose expérimentale fut très sévère et même suivie de mort.

Ainsi le bœuf, comme le porc, le mouton et même d'autres mammifères, peuvent être infectés par l'homme et contracter de cette manière une tuberculose typique. Alors le professeur Koch n'a plus le droit de dire que la tuberculose humaine est différente de celle du bœuf et ne peut pas être transmise au bétail.

Mes propres expériences — on me permettra que j'en parle encore ici — ont été exécutées pour la plupart avant la communication de Koch à Londres. Je les avais instituées encouragé par les résultats des recherches de Théobald Smith, qui me faisaient présumer qu'il existait d'ordinaire une différence de virulence entre les bacilles de l'homme et ceux du bœuf.

J'ai publié mes résultats préliminairement dans la *Semaine médicale* du 15 janvier 1902, et, d'une façon plus détaillée, dans mon rapport à M. le Ministre [6]. Après la communication de Koch, mes recherches ont été continuées, et les nouveaux résultats ont été publiés dans la thèse du Dr Stuurman.

Je ne citerai de ces expériences que les particularités dont j'ai besoin pour ce rapport.

M'occupant d'abord de la question de savoir si l'on peut infecter les animaux domestiques mammifères avec le bacille tuberculeux de l'homme, je dois dire que j'ai réussi à tuberculiser deux chèvres, sept bœufs, un mouton, un singe et un chien. Plus tard, j'ai tuberculisé encore un veau et une chèvre. Et dans la thèse de Stuurman, on trouve encore les résultats de deux inoculations positives chez le veau.

Il est donc certain que le bacille humain peut donner la tuberculose au bœuf, au mouton, à la chèvre, au singe, au chien.

Le bacille bovin peut-il donner la tuberculose aux mêmes animaux? Rien n'est plus vrai. Mes expériences le prouvent nettement, comme celles des autres expérimentateurs. Mais, en réalité, il y a une différence d'action entre les deux bacilles : la tuberculose produite par le bacille bovin est d'*ordinaire* plus étendue, plus sévère que celle résultant du bacille humain. Mais la tuberculose, qu'elle soit causée par le bacille de l'homme ou par celui du bœuf, elle est la même au point de vue bactériologique et histologique.

J'ai osé conclure de ces recherches, comme l'avaient observé déjà antérieurement Villemin et Baumgarten, que le bacille bovin jouit d'ordinaire d'une plus grande virulence que celui de l'homme. J'aime à constater ici que cette opinion est partagée à ce jour par plusieurs autres expérimentateurs, par Ravenel, par le professeur Behring et d'autres.

D'autre part, on peut réussir à isoler un bacille de l'homme qui exerce sur le bœuf une influence aussi violente que le fait d'ordinaire le bacille bovin. Je l'ai prouvé par l'isolement d'un bacille des *crachats d'une jeune fille*. Ce bacille a servi à Stuurman pour prouver que le moyen de Koch, pour différencier les deux bacilles, n'est pas concluant.

Ainsi, les résultats obtenus par moi sont en concordance parfaite avec ceux des autres expérimentateurs qui ont pu tuberculiser le bœuf avec le bacille de l'homme; donc, l'opinion de Koch qu'une telle tuberculisation est impossible, n'est pas justifiée, et lui, *malgré sa grande compétence, pas plus qu'un autre*, n'a pas le droit de se baser sur la non-possibilité de l'infection du bœuf avec le virus de l'homme, pour proclamer la non-identité des deux tuberculoses.

Maintenant la question inverse, le bacille du bœuf peut-il infecter l'homme? Je veux répéter qu'on ne parviendra jamais à y répondre d'une façon nette, l'expérience à l'homme étant exclue. Mais il est difficile de contester l'importance des observations anciennes, dont quelques-unes, selon mon opinion, possèdent la valeur d'une expérience, comme le dit Nocard. Il en est de plus récentes qui ne sont pas moins significatives, car on ne peut déclarer sans valeur les faits si précis réalisés par Ravenel [22], Jensen [23], Spronck et Hoefnagel [24] et d'autres. Quant à nous, nous nous rappelons encore trop bien les circonstances du cas qui nous est personnel et que nous avons déjà décrit (*loc. cit.*), pour ne pas être absolument convaincu que l'infection de l'homme avec le virus du bœuf est possible et arrive assez fréquemment.

Plus difficiles à analyser sont les cas qui peuvent être causés par une infection intestinale. Mais il n'est pas conforme à nos connaissances scientifiques d'exiger, comme le fait Koch, pour conclure à une telle infection, des lésions primaires de l'intestin. La pathologie de la tuberculose nous a appris depuis longtemps qu'en cas d'infection alimentaire, la première station de développement et de multiplication du bacille n'est pas toujours dans le lieu d'entrée lui-même, mais dans les ganglions lymphatiques régionnaires ou situés plus loin. Pour constater une infection intestinale, il n'est pas nécessaire de trouver des lésions de l'intestin, il suffit de trouver une tuberculose des ganglions mésentériques. Et celle-ci n'est pas si rare chez l'homme.

La question nous ramène au critérium créé par Koch pour différencier les bacilles humain et bovin et qu'il veut appliquer précisément dans les cas de tuberculose primaire de l'intestin. On fait une inoculation avec la matière virulente sous la peau d'un veau. Dans le cas où il se développe une tuberculose progressive, on a affaire au virus bovin ; quand le processus reste local et tend à guérir, c'est le bacille humain qui est intervenu.

Nous savons que plusieurs expérimentateurs ont agi dans cette direction pour prouver qu'on peut rencontrer chez l'homme des tuberculoses intestinales d'origine bovine. Je citerai ici les expériences de Ravenel, de Fibiger et Jensen et de Max Wolff. Acceptant la valeur du critérium de Koch, il est démontré qu'on peut réussir à isoler des bacilles bovins de certaines tuberculoses intestinales de l'homme.

Mais on peut isoler des bacilles d'une telle virulence non seulement des lésions intestinales ou mésentériques, mais aussi des *crachats*. Nous en avons isolé un des crachats d'une jeune fille atteinte d'une tuberculose primaire des poumons. Un veau et une chèvre inoculés par voie intraveineuse avec la culture de ce bacille, moururent en peu de temps [6]. Ce même bacille a servi à Stuurman pour une inoculation intra-pulmonaire et une sous-cutanée chez deux autres veaux [9]. Le veau inoculé sous la peau du cou a succombé en cinquante-six jours d'une tuberculose généralisée, avec une tuméfaction énorme de la glande préscapulaire du côté où l'inoculation avait eu lieu, et avec tous les symptômes décrits par Koch pour les cas relatifs à une inoculation avec le virus bovin. Que reste-t-il donc du critérium de Koch quand on peut isoler un bacille d'une telle virulence des crachats de l'homme tuberculeux?

Stuurman et moi nous avons abordé la question de savoir si ce bacille virulent pouvait être vraiment d'origine bovine. Les circonstances dans lesquelles vivait la jeune femme, fille d'un paysan des environs de Leyde où la tuberculose des bœufs fait beaucoup de victimes, furent en faveur d'une telle supposition. Alors, nous avions affaire à une tuberculose pulmonaire causée par inhalation de bacilles bovins, conformément au mode habituel d'infection de l'homme par les bacilles suspendus dans l'air, comme l'a proclamé Koch à Londres. Mais une telle inhalation doit être une chose ordinaire dans les étables infectées, car il est connu maintenant que les bovidés tuberculeux ont un jetage infectant et excrètent beaucoup de bacilles dès que les mamelles, l'utérus et l'intestin sont malades. Pour le bétail, on admet que l'infection par inhalation est le mode le plus important de propagation de la maladie. Eh bien, il me semble qu'une semblable infection de l'homme doit arriver fréquemment dans de telles étables, parce que le bacille bovin répandu dans l'air jouit aussi d'une très grande virulence. Mais quoi qu'il en soit, notre cas est toujours en contradiction avec les faits avancés par Koch et sur lesquels il a étayé sa nouvelle doctrine. S'il s'agissait d'un bacille humain, nous aurions fourni la preuve que la tuberculose de l'homme peut se transmettre au bœuf avec les mêmes conséquences que la pommelière. Avions-nous affaire à un bacille bovin, alors il était démontré qu'on peut

trouver chez l'homme une tuberculose pulmonaire donnant une expectoration riche en bacilles provenant du bœuf.

Nous basant donc sur le mode d'expérimentation recommandé par Koch, nous nous estimons autorisés à dire que l'homme peut être infecté par le bacille du bœuf, ou bien, que la différence entre les bacilles humain et bovin, conforme à la thèse de Koch, n'existe pas.

A propos de la possibilité de l'infection de l'homme par des matières virulentes provenant du bœuf, et plus particulièrement de la méthode de Koch pour reconnaître le bacille bovin, il n'est pas sans intérêt de rappeler ici que le cas de Max Wolff, cité plus haut comme une preuve de l'existence possible dans les lésions intestinales des phtisiques d'un bacille possédant la virulence du bacille bovin, a été attaqué par le professeur Koch à la conférence de Berlin en octobre 1902. Koch a examiné le cas avec soin et est arrivé à un résultat contradictoire.

Le grand bactériologiste ne s'estimait pas obligé de s'expliquer sur cette contradiction. Le cas me donne l'occasion de mentionner un fait qui me semble être d'un certain intérêt. Supposons pour un moment que Koch ait répété l'expérience de Wolff et que le veau inoculé n'ait pas contracté la tuberculose progressive. Alors nous aurions deux sujets inoculés avec le même bacille, mais avec des résultats différents : l'un contractant une tuberculose progressive, l'autre restant à peu près sain. Comment expliquer un pareil fait? Selon mon opinion, cela est assez facile. J'en fais mention ici pour attirer l'attention sur la réceptivité inégale que peuvent posséder les bovidés à l'égard d'une infection tuberculeuse, précisément comme les autres animaux, aussi bien que l'homme. La résistance et la réceptivité des bœufs contre une infection tuberculeuse sont différentes selon les individus. Nous en avons eu la preuve dans nos expériences IX et X relatées dans notre rapport à M. le Ministre [6]. Ce fait établi, il s'en suit que le critérium de Koch, basé sur les résultats de l'inoculation sous-cutanée d'une culture de bacilles tuberculeux, est insuffisant pour déterminer l'origine humaine ou bovine de ceux-ci, et qu'avec un même bacille, on peut obtenir des résultats différents quand on l'inocule à plusieurs animaux.

Cette résistance différente est une chose à ne pas oublier quand on étudie la possibilité de l'infection humaine chez le bœuf, comme vient de le montrer aussi Nocard (*loc. cit.* [17]) dans son expérience chez un bœuf ayant une diarrhée. L'infection fut pratiquée avec une culture humaine et la mort survint en trente-trois jours. La diminution de la résistance naturelle avait donc facilité l'infection.

Résumant ce qui est à conclure des diverses expériences faites avec les bacilles humains et les bacilles du bœuf chez divers animaux, on peut

dire que les deux bacilles peuvent donner des tuberculoses qui sont identiques et aussi les mêmes que les tuberculoses naturelles. D'ordinaire, les tuberculoses causées par le bacille du bœuf sont plus progressives et plus graves. Souvent, les tuberculoses causées par le bacille humain sont peu progressives ou tendent vers la guérison. Mais toujours ce sont de véritables tuberculoses. On peut en conclure seulement que le bacille du bœuf jouit d'ordinaire d'une plus grande virulence. Je dis d'ordinaire, pas toujours. Mais les dites expériences et aussi celles de Koch et Schütz ne donnent pas le droit de séparer la tuberculose de l'homme et celle du bœuf; la différence de virulence des bacilles ne donne pas le droit de les appeler non-identiques, parce qu'une différence en degré de virulence chez des animaux d'expérience de la même espèce n'est pas une raison pour conclure à la non-identité et cela d'autant plus que l'on sait que cette différence n'existe pas toujours.

On est donc obligé de croire à la possibilité de l'infection de l'homme avec le virus bovin et, de plus, parce que ce virus possède ordinairement une action pathogène supérieure à celle de l'homme.

D'ailleurs, il n'est pas possible de nier que des infections cutanées ont été constatées. Au reste, on a isolé, dans des cas de tuberculose primaire de l'intestin ou des ganglions mésentériques, des bacilles d'une virulence égale à celle dont jouit d'ordinaire le bacille du bœuf. De plus, on a isolé un tel bacille des crachats dans un cas de phtisie pulmonaire. Ainsi, le bœuf tuberculeux est un danger pour l'homme et réciproquement. On doit redouter non seulement l'infection intestinale, mais aussi celle par inhalation.

On sait que Koch, dans sa communication au Congrès de Londres, a comparé l'action des bacilles humains chez le bœuf avec celle des bacilles *morts*. J'ai combattu déjà [6] cette opinion, me basant sur les expériences de Krompecher [25]. J'ai encore d'autres raisons basées sur une de mes expériences. J'ai relaté l'histoire d'une chèvre inoculée par voie intra-veineuse avec des bacilles de l'homme, le 3 avril 1900, laquelle, après une maladie passagère, semblait guérie. Cependant, l'animal réagissait toujours à la tuberculine; aussi m'a-t-elle servi longtemps pour contrôler les tuberculines préparées par moi avec différents bacilles. Cette chèvre était le pendant de celle de la remarquable observation de Nocard [26]. Cependant, depuis avril de cette année, elle est fiévreuse, commence à maigrir, tousse beaucoup et montre une tuméfaction considérable du ganglion préscapulaire droit avec une induration au point d'inoculation. Ainsi, après trois ans, la tuberçulose est devenue progressive. Il n'y a pas de doute sur la nature de la maladie. Je ne veux pas sacrifier encore l'animal, parce que je veux l'observer jusqu'à la fin. Mais il me semble

qu'une telle action des bacilles humains, paraissant d'abord assez innocente et pouvant faire penser à celle de bacilles virulents tués, prouve que la virulence peut se montrer au bout de trois ans et plus.

Je ne veux pas laisser les expériences comparatives faites avec des bacilles humains et bovins chez divers animaux sans m'occuper de celles qui ont été réalisées chez des sujets se rapprochant le plus de l'homme au point de vue zoologique; je veux parler des *singes*. J'ai inoculé deux singes — *cercocebus cynamolgos* —, l'un avec le bacille de l'homme, l'autre avec celui du bœuf. Tous les deux sont devenus tuberculeux, mais l'action pathogène du bacille bovin fut supérieure à celle du bacille humain. L'exemple a été imité, notamment par Ravenel [22] et par Nocard [27]. Ravenel a fait des expériences comparatives et a obtenu les mêmes résultats que moi. Il en est de même des expériences de Nocard. Koch et Schütz aussi ont expérimenté chez des singes, mais ils n'en mentionnent pas les résultats.

Il est donc vrai que les singes sont tuberculisables par les deux bacilles et que, pour ces animaux également, le bacille bovin montre la plus grande virulence. Le bacille bovin peut donc infecter toute une série d'animaux : bœuf, mouton, porc, cheval, chien, chèvre et aussi le singe qui, au point de vue zoologique, se rapproche de l'homme. Est-il donc permis d'exclure l'homme? Cela n'est pas possible.

Ainsi l'action pathogène du bacille de la tuberculose humaine et de celui de la tuberculose du bœuf, chez les divers animaux d'expérience, non seulement chez les petits animaux de laboratoire, mais aussi chez les grands animaux, ne donne pas le droit de séparer les deux bacilles; au contraire, il y a des raisons pour les identifier.

Reste encore à répondre à la question de savoir si les autres caractères des bacilles, les propriétés morphologiques et de culture, ne sont pas assez différents pour les pouvoir séparer. Théobald Smith, le premier, a attiré l'attention sur quelques différences.

Quant aux qualités morphologiques, je veux m'exprimer comme je l'ai fait autrefois. Ni l'examen des cultures, ni celui des organes ou des excrétions provenant d'hommes et de bœufs tuberculeux ne m'a fait découvrir une différence nette, caractéristique et constante. Il n'est pas possible de séparer les deux bacilles par les différences morphologiques, quoique je ne puisse pas nier d'avoir rencontré parfois les différences notées par Smith.

Et les propriétés des cultures? Il en est de même. Le bacille de bœuf se laisse isoler parfois plus difficilement que celui de l'homme. D'abord il pousse plus lentement, les cultures sont plus sèches, mais les différences

sont passagères et n'ont rien de constant. Et c'est précisément la constance des différences qui permet d'établir une séparation.

Ce qui m'a étonné dans l'opinion nouvelle de Koch, c'est qu'il ne se base pas sur de telles différences pour motiver son nouveau point de vue. Koch et Schütz n'en parlent pas dans leur rapport.

Avant d'examiner s'il y a encore d'autres données scientifiques qui nous permettent d'identifier la tuberculose humaine et celle du bœuf, adressons-nous aux autres mammifères domestiques.

La tuberculose chez le porc, le cheval, le mouton, la chèvre, le chien, le chat, etc., sont-elles identiques à celle de l'homme et du bœuf?

Voilà une question qui offre un champ de recherches pendant plusieurs années. On sait trop peu de chose sur ce point pour pouvoir y répondre d'une manière suffisante. Les tuberculoses de ces animaux ont été quelque peu négligées comparativement à celle du bœuf.

Aussi Koch et Schütz n'en ont pas parlé dans leur rapport. La plupart des expérimentateurs se sont bornés à la tuberculose de l'homme et à celle du bœuf. Il y a encore beaucoup à examiner dans cette direction.

Quant à moi, j'avoue que je me trouve assez incompétent pour en dire beaucoup. Néanmoins, je dispose de quelques données que je désire exposer ici.

Premièrement, j'aborderai une question omise en parlant des tuberculoses humaine et bovine, c'est celle de l'anatomie et de l'histologie des lésions tuberculeuses. L'aspect microscopique, l'examen histologique, nous donnent-ils des différences nettes, caractéristiques, constantes, suffisantes pour séparer la tuberculose de l'homme de celle du bœuf et des autres mammifères, ou permettent-ils de séparer les tuberculoses des animaux entre elles?

Ici, il y a lieu de se rappeler les réserves que le célèbre Virchow a toujours faites sur l'identité de la tuberculose chez l'homme et chez le bœuf. Surtout les néoplasmes tuberculeux des séreuses, caractéristiques pour la pommelière, furent estimés par lui différents des tubercules de l'homme. C'est une question qu'il a rappelée encore avant sa mort, en parlant de la nouvelle doctrine de Koch.

Eh bien, chacun consentira à dire qu'à première vue il y a une différence considérable. Mais l'examen minutieux montre que dans tout tubercule, qu'il siège dans un organe quelconque ou sur une séreuse, le commencement du processus est toujours en concordance parfaite avec ce que l'on sait du début du tissus tuberculeux.

De même la régression, la dégénérescence, la caséification, la calcifi-

cation sont communes aux deux maladies. D'ailleurs, les néoformations des séreuses se rencontrent aussi chez l'homme.

Mais toute raison pour une différence disparaît si l'on considère que les néoformations des séreuses n'ont rien d'essentiel pour la tuberculose des bovidés. La tuberculose pure, type Villemin, envahissant les divers organes, est la forme la plus fréquente. Et la marche et la progression des lésions sont les mêmes chez le bœuf et chez l'homme.

Même les cavernes du poumon, chose ordinaire chez l'homme, s'observent chez le bœuf comme chez le cheval et chez la chèvre.

L'étude des lésions des autres animaux donne les mêmes résultats que chez le bœuf. On y trouve tous les caractères d'une tuberculose typique.

Quand on inocule ces lésions chez les animaux de laboratoire (excepté les lésions de la tuberculose abdominale du cheval qui est de type aviaire), le cobaye, le lapin, on provoque chez ces animaux des tuberculoses qui sont tout à fait identiques à celles causées par le bacille du bœuf ou celui de l'homme. C'est toujours la même maladie qu'on observe, avec des lésions identiques contenant les bacilles connus.

Mais, comme nous le savons maintenant, les résultats des inoculations chez les petits animaux de laboratoire sont estimés insuffisants pour conclure à l'identité des bacilles ou, tout au moins, pour identifier la tuberculose de l'homme et celle du bœuf.

Que sait-on des expériences chez les grands animaux? On peut dire qu'on n'a pas encore expérimenté systématiquement. Néanmoins, on peut arranger les matériaux et ainsi obtenir des données qui permettent de tirer des conclusions d'une certaine valeur.

Commençons par le *porc*. Smith [7] a expérimenté sur le *bœuf* avec le bacille provenant du porc. 2 centimètres cubes d'une émulsion de bacilles de porc furent injectés entre la sixième et la septième côte dans la poitrine d'un bœuf de 2 ans. Deux mois après l'animal fut abattu. Lésions : tumeur sous-cutanée du point d'inoculation ; trois petits tubercules dans le voisinage ; foyers tuberculeux sur la plèvre et sur le diaphragme aux points de pénétration de l'aiguille ; beaucoup de petits tubercules sur la plèvre costale et pulmonaire ainsi qu'au côté droit de la face antérieure du diaphragme ; tubercules dans les ganglions lymphatiques bronchiaux, médiastinaux et mésentériques. L'examen microscopique fit voir une tuberculose typique. D'après Smith, l'action des bacilles de porc avait été un peu moins sévère que celle des bacilles du bœuf.

Ainsi, le bacille du porc peut donner la tuberculose au bœuf.

Quant aux bacilles tuberculeux du *mouton* et de la *chèvre*, je veux mentionner trois expériences exécutées par moi-même.

Le 7 mars 1901, j'avais isolé le *bacille du mouton* provenant d'un

cobaye qui avait été inoculé le 2 janvier 1901 avec de la matière d'un mouton tuberculeux. Les cultures poussaient un peu moins vite que celles de l'homme; elles furent réensemencées de temps en temps sur sérum glycériné.

Le 5 décembre 1901, j'en préparai une émulsion et j'en injectai dans la jugulaire droite d'une chèvre pesant 14.5 kilogrammes, 3.5 centimètres cubes, et dans celle d'un mouton de 20.8 kilogrammes, 4.5 centimètres cubes (l'émulsion comprenait un volume de bacilles pour seize volumes d'eau stérilisée). La chèvre est morte après treize jours d'une tuberculose miliaire aiguë, montrant les lésions des chèvres que j'avais inoculées pendant mes recherches antérieures avec les bacilles de l'homme et du bœuf. Elle pesâit encore 11 kilogrammes.

Le mouton succomba après trente jours d'un tuberculose miliaire aiguë de la même nature. Son poids était de 14 kilogrammes.

Ainsi, le bacille du *mouton* se montra très virulent pour le *mouton* et aussi pour la *chèvre*.

Plus tard j'ai fait une expérience de contrôle chez une chèvre avec le bacille tuberculeux isolé de la chèvre. La culture provenait d'un cobaye qui avait été inoculé le 3 janvier 1902, avec le tubercule du foie d'une chèvre tuberculeuse. Ce cobaye avait été tué par le chloroforme le 27 janvier. La culture sur sérum glycériné poussait assez bien. Une émulsion en fut faite le 30 mars; elle contenait un volume de bacille pour trente-trois volumes d'eau stérilisée. Une chèvre pesant 17.8 kilogrammes, en reçut 5 centimètres cubes dans la jugulaire droite. Mort en dix-huit jours d'une tuberculose miliaire aiguë. Diminution de poids de 5.4 kilogrammes. Ces expériences chez le mouton et la chèvre avec des bacilles provenant des mêmes d'animaux ont un certain intérêt. Comparées à celles pratiquées par moi autrefois avec des bacilles du bœuf et de l'homme, elles montrent qu'on peut donner des tuberculoses tout à fait identiques au *mouton* au moyen de bacilles tuberculeux de l'homme, du bœuf et du mouton lui-même. Et quant à la *chèvre*, on peut l'infecter par ses propres bacilles ou bien par ceux de l'homme, du bœuf ou du mouton indifféremment.

Ainsi les bacilles sont identiques.

Pour ce qui concerne les bacilles tuberculeux du *cheval* (je veux dire ceux de la tuberculose pulmonaire du cheval), il suffit de citer les expériences de Mac Fadeyan [28, 29]. Déjà en 1898, il montra qu'on peut tuer le bœuf par tuberculose miliaire aiguë en lui injectant des bacilles du cheval, et d'une manière aussi prompte que par l'injection de bacilles du bœuf. En 1900, il a montré de nouveau, par de nouvelles expériences, qu'on peut également donner au bœuf une tuberculose chronique par les bacilles du cheval.

Quant au bacille du *chien* et du *chat*, je ne peux pas mentionner de cas d'infection de grands animaux, mais ce que je viens de citer est, selon mon opinion, suffisant pour montrer qu'il n'existe aucune raison pour ne pas *identifier les bacilles tuberculeux du bœuf, du porc, du cheval, du mouton et de la chèvre* sous le rapport de leur action pathogène. Ces animaux peuvent se contaminer mutuellement, et comme il est possible de les tuberculiser aussi au moyen du bacille humain, ce dernier ne diffère pas de celui des animaux.

Une autre expérience est encore d'une grande valeur dans ce sens; elle a été exécutée par M. Moussu (30), un élève de Nocard. Il a fait séjourner dans son étable d'expérience, où se trouvaient de 1894 jusqu'à 1898 des animaux atteints de diverses formes de tuberculose, des bêtes saines appartenant aux espèces bovine, caprine, ovine, porcine, et plusieurs d'entre elles ont contracté la tuberculose. Cependant, il n'y eut aucun cas de contamination parmi les chiens et les poules qui avaient vécu dans le milieu infecté.

Il me semble que les faits signalés permettent en tout cas d'accepter l'identité des tuberculoses des autres mammifères avec celle du bœuf et par conséquent avec celle de l'homme.

Mais il y a encore d'autres arguments. A côté des cultures de l'homme et du bœuf, j'ai préparé des cultures du bacille de cheval, du porc, du mouton et de la chèvre, et aussi bien que pour les cultures des bacilles de l'homme et du bœuf, je n'ai pu constater entre elles aucune propriété caractéristique et permanente justifiant une séparation parmi ces divers bacilles. Quant à leurs caractères culturaux, tous ces bacilles sont identiques.

Il y a plus : le jugement de Nocard, si souvent répété par lui, que toutes les tuberculines préparées avec les divers bacilles sont les mêmes, est encore toujours vrai. Pour moi, j'ai préparé de la tuberculine des bacilles de l'homme, de la chèvre, du bœuf, du porc, du cheval, du mouton (je ne parle pas ici de celle de la poule), et elles ont montré toutes la même action chez les animaux tuberculeux. Elles ont été employées dans la pratique vétérinaire avec d'excellents résultats pour reconnaître la tuberculose des bovidés.

Mais il y a encore un autre argument en faveur de l'identité. Comme on le sait, la vérification de l'action des tuberculines ordinaires se fait sur le cobaye tuberculeux. Or, il est prouvé que le contrôle des tuberculines préparées avec les bacilles des divers mammifères se fait indifféremment sur des cobayes, inoculés avec de la matière ou des bacilles d'origine différente. On peut employer pour cela le cobaye rendu tuberculeux par le bacille de l'homme, du bœuf, du cheval, du mouton, de la chèvre ou du

porc, pour contrôler la tuberculine préparée avec des bacilles du porc, de la chèvre, du mouton, du cheval, du bœuf et de l'homme.

En me basant sur les considérations qui précèdent, je me crois autorisé à conclure que, scientifiquement et pratiquement, on fait bien d'*accepter l'unicité de la tuberculose des mammifères, y compris celle de l'homme.*

Peut-être serait-il possible d'appuyer cette opinion encore par les résultats des recherches d'un autre genre : je veux dire par ceux résultant des expériences sur *l'immunisation* et *l'agglutination.*

Quant à l'immunisation, elle m'offre l'occasion de m'arrêter sur le travail important de M. Behring [31]. Ce savant ne s'est pas borné à de simples recherches sur l'immunisation des bovidés contre la tuberculose, mais en a indiqué en outre un procédé pratique applicable dans l'économie rurale. Et le fait le plus important est bien ceci que Behring, pour immuniser les bovidés contre l'infection naturelle de la tuberculose, fait usage des cultures provenant de l'homme. D'ailleurs, il prouve aussi que pour le même but on peut employer le bacille du bœuf. Behring est convaincu de l'égalité d'espèce des bacilles humain et bovin. Il est partisan de l'opinion qu'il y a seulement une différence de virulence entre ces bacilles. On peut élever la virulence du premier en le faisant passer par la chèvre et le bœuf. Et ce qui donne aux communications du savant de Marbourg une très grande valeur, c'est le nombre considérable de faits expérimentaux et les résultats d'un travail long et difficile, qu'il apporte pour appuyer son opinion.

Nous savons aussi que d'autres expérimentateurs ont pu confirmer la possibilité de l'immunisation du bœuf par des cultures de l'homme, par exemple Thomassen [32].

On peut donc dire que les recherches de Behring, un savant d'une grande compétence, ont apporté à la doctrine de l'unicité des tuberculoses des mammifères, sa base la plus solide.

Par contre, je ne crois pas qu'à ce moment on puisse trouver un appui réel dans les expériences sur l'*agglutination.*

Cette question, abordée par Arloing et Courmont, est d'un haut intérêt scientifique. La transformation des cultures en *cultures homogènes* est, pour elle, un fait de haute importance pour la bactériologie en général et plus particulièrement pour celle de la tuberculose. Mais je crois qu'il est difficile de déduire des différentes expériences sur l'agglutination des faits qui peuvent appuyer l'unicité de la tuberculose, aussi bien qu'on aura le droit d'en conclure en sens opposé.

Ce qu'on pourrait en dire seulement, c'est ceci : quand on sera parvenu à changer toutes les cultures tuberculeuses des mammifères en cultures homogènes tout à fait identiques, on aura une preuve nouvelle pour

l'identité de ces cultures. Je ne crois pas qu'à ce moment on a réalisé ce changement pour tous les bacilles provenant de mammifères. Mais ce qu'on en sait fait présumer qu'on réussira.

LA TUBERCULOSE AVIAIRE.

D'après nos connaissances actuelles, il est bien plus difficile de s'exprimer sur l'identité de la tuberculose aviaire et de celle des mammifères que sur celle de la tuberculose humaine et bovine.

La relation qui existe entre le bacille aviaire et celui des mammifères est à l'étude depuis les recherches de Rivolta, Maffucci, Straus et Gamaleia et Koch, datant ainsi de 1889 jusqu'à 1891.

Depuis lors, de nombreuses expériences ont été exécutées pour examiner si la séparation faite par les auteurs précités devait être maintenue, ou bien s'il y avait de bonnes raisons pour déclarer le bacille aviaire comme formant une variété du bacille des mammifères.

Ces recherches ont livré des faits très intéressants et plus d'une fois ils ont mené à la conclusion qu'il n'y a pas de différence permanente entre les *deux types*.

J'ai mentionné les résultats de la plupart de ces recherches dans mon rapport sur la tuberculose. Vraiment, on peut en déduire des faits qui plaident en faveur de l'unicité de la tuberculose, celle des oiseaux y compris.

Sont à nommer d'abord, les expériences de Fischel [33], qui a réussi à transformer des cultures du bacille humain en cultures du type aviaire. Ces expériences ont été multipliées. Nocard [34] a cherché la transformation par l'intermédiaire des sacs de collodion contenant des cultures humaines et séjournant quelques mois dans l'abdomen de la poule.

Il est à signaler, d'autre part, que les bacilles homogènes d'Arloing ont beaucoup de ressemblance avec les bacilles aviaires.

Toutefois, la transformation des cultures des mammifères dans celle de la poule est encore chose difficile, qui est loin de réussir toujours.

Un autre fait plaidant en faveur de l'identité, c'est qu'on peut isoler des tuberculoses des mammifères des bacilles qui, en culture et en action pathogène, possèdent le type aviaire. Je rappellerai les expériences de Kruse [35], qui a isolé quatre bacilles tuberculeux, trois de l'homme et un du bœuf. La culture et l'action sur les animaux d'expérience furent celles de la tuberculose aviaire. Fischel (*loc. cit.*) a retiré d'un singe des cultures du type aviaire; Pansini, [36] les cultiva de l'homme et du bœuf.

Nocard [34] a obtenu le type aviaire dans la culture de bacilles de

cobayes ayant été infectés avec des crachats de l'homme, et, fait très remarquable, le savant professeur avait démontré autrefois que le type abdominal de la tuberculose du cheval est d'origine aviaire [37].

Les cas de tuberculose de mammifères où l'on trouve des bacilles du type aviaire se multiplient encore toujours. Je parlerai plus loin d'une tuberculose spontanée de la *souris blanche*, fait assez intéressant par lui-même, causée par un bacille du type aviaire.

A signaler encore que Johne et Frothingham [38] ont observé un cas de tuberculose intestinale du bœuf montrant le type *Yersin* et que des cas analogues ne sont pas rares en *Hollande*. Markus [39] a donné une description détaillée d'un tel cas et, selon lui, Koorevaar les a vus maintes fois. La bactériologie de cette affection n'est pas encore faite. Dans un cas trouvé dernièrement par moi, j'ai pu confirmer les résultats de Markus. Cependant, les lésions n'étaient pas bornées à l'intestin et aux ganglions mésentériques, mais des ganglions éloignés étaient affectés aussi d'une infiltration tuberculeuse à type *Yersin*, avec beaucoup de bacilles. Je n'ai pu transmettre la maladie aux animaux ordinaires de laboratoire. Cette maladie fait penser à une tuberculose type *Yersin* d'origine aviaire.

En sens inverse, on a pu isoler des oiseaux des bacilles du type humain. Fischel (*loc. cit.*) mentionne que Hueppe les a isolés des poules et des faisans.

Ainsi, il résulte des diverses observations que la différence de culture entre le bacille tuberculeux des mammifères et celui provenant des oiseaux n'est pas *toujours* constante.

Je ne veux pas passer en revue toutes les expériences qui ont été faites pour tuberculiser des poules avec des matières tuberculeuses des mammifères. Les noms de Courmont et Dor, de Cadiot, Gilbert et Roger, de Nocard, de Martin, de Straus et Würtz y sont alliés. On peut en conclure que parfois on est arrivé à infecter la poule; mais les cas sont rares. Quant à moi, je n'ai pas réussi à infecter des poules et des pigeons en leur injectant dans le péritoine les bacilles tuberculeux du bœuf.

Bien remarquable est l'expérience de Wiener [40], qui réussit à tuberculiser des poules avec les bacilles du cheval, fait qui est peut-être en concordance avec l'observation de Nocard [37], mais dans ce cas il ne prouve pas beaucoup.

En général, les résultats des expériences ayant pour but de tuberculiser la poule par le bacille des mammifères ne donnent qu'un appui très faible à la question de l'identité.

Et l'expérience inverse, l'inoculation de la tuberculose des oiseaux aux mammifères?

On sait qu'ordinairement l'inoculation sous-cutanée de bacilles aviaires chez le cobaye ne donne qu'un abcès qui s'ouvre, puis guérit. Une inoculation dans le péritoine peut donner la mort sans qu'on observe des lésions à l'œil nu. Ils succombent à une tuberculose type *Yersin*.

Le lapin est à infecter plus facilement, et cet animal, succombant à la tuberculose aviaire, ne montre pas toujours le type *Yersin*. On y peut observer la tuberculose type *Villemin* bien nette.

Nous avons répété ces expériences chez des cobayes et chez des lapins et nous avons obtenu les mêmes résultats. Il ne nous fut pas possible de révéler chez le cobaye une tuberculose type *Villemin*. Par contre, il fut très facile de la donner au lapin. Mais, fait curieux, un lapin inoculé dans le péritoine, le 24 avril 1900, avec une partie du foie tuberculeux d'une poule, est mort après 285 jours d'une tuberculose généralisée du type *Villemin* et les cultures retirées de cet animal donnèrent de nouveau le type aviaire. Le passage à travers le lapin n'avait pas modifié l'aspect de la culture.

C'est un fait bien remarquable que les bacilles des mammifères et ceux de la poule peuvent tuberculiser le lapin. L'animal peut obtenir dans les deux cas une tuberculose type *Villemin*. Mais les bacilles isolés des lapins montrent le type qu'ils possédaient avant l'inoculation.

A présent, comme relations entre la tuberculose aviaire et celle des mammifères, on sait :

1° Que la différence de culture n'est pas constante;

2° Qu'il est très difficile de donner une tuberculose aux poules avec le bacille des mammifères;

3° Qu'on peut difficilement tuberculiser les cobayes avec les bacilles de la poule, et, qu'en cas d'infection, ces animaux montrent d'ordinaire une tuberculose type *Yersin*;

4° Que l'inoculation chez le lapin a plus de chance de réussir et que dans ce cas on peut obtenir une tuberculose type *Villemin* qui donne des cultures du type aviaire;

5° Qu'on a isolé des cultures du type aviaire de divers mammifères;

6° Qu'on a parfois isolé des oiseaux un bacille du type humain.

Quand on réfléchit sur les difficultés formidables qui sont à surmonter pour trouver par voie expérimentale quelques données qui autorisent à identifier les deux tuberculoses et sur la valeur assez minime de ces données, on incline à penser que cette identité, quoique apparente dans quelques cas, n'existe pas et que, plus probablement, la tuberculose des mammifères et celle des oiseaux sont deux maladies distinctes qui cependant peuvent envahir parfois la même espèce animale.

Les partisans de l'unicité diront toujours, et ils ont raison, qu'il y a une grande différence entre les deux classes de vertébrés; la différence de la température du corps, par exemple, peut suffire pour modifier les propriétés des bacilles et leur donner une certaine constance.

On ne peut pas nier la valeur de cet argument et les expériences de Fischel, et notamment celles de Nocard, y apportent un réel appui. Mais d'abord, n'oublions pas que les différents oiseaux ne se comportent pas de la même façon envers la tuberculose des mammifères. Nous savons, par les expériences de Cadiot, Gilbert et Roger [41], que la tuberculose des *psittacés* est facile à inoculer au lapin et au cobaye et donne une tuberculose du type *Villemin* bien nette et, en direction inverse, qu'on peut infecter très facilement le perroquet avec la tuberculose des mammifères. Il y a là une réaction différente de celle des gallinacés. Et pourtant le perroquet possède tous les caractères zoologiques et physiologiques des oiseaux.

Or, il me semble qu'il est difficile de voir, comme le font Cadiot, Gilbert et Roger, dans cette tuberculose du perroquet, qui a les caractères d'une tuberculose des mammifères, une preuve pour l'identité des deux tuberculoses. Précisément, cette tuberculose du perroquet, qui ne ressemble pas à celle de la poule, bien que ce soient tous les deux des oiseaux, mène à la conclusion qu'il doit laisser une différence permanente. On peut encore toujours soutenir la thèse que la tuberculose des mammifères et celle du perroquet sont identiques, causée par un bacille à culture sèche et grumeleuse, tandis qu'il existe une autre tuberculose, causée par un bacille à culture *humide*, qui se montre notamment chez les gallinacés, mais qui se trouve aussi chez quelques mammifères, peut-être aussi, quoiqu'on n'en sache rien, chez le perroquet.

Je sais qu'il y a un autre argument contre une telle interprétation; c'est que la tuberculine préparée des cultures de la poule exerce la même action sur les animaux tuberculeux que celle des bacilles des mammifères, seulement elle est plus faible. Mais s'il est vrai que l'action de la tuberculine est la suite d'une substance chimique, rien ne nous empêche de penser à une substance chimique qui se trouve aussi, mais en quantité plus petite, chez les bacilles de la poule. Et, dans ce cas, c'est une différence qui n'est pas en faveur de l'identité.

Ce qui n'est pas un appui pour l'identité originale des bacilles de la tuberculose des mammifères et ceux de la poule, c'est la ténacité des caractères de ceux-ci. Il n'est pas à contester que la culture humide est un caractère assez constant pour le bacille de la poule, et j'ai eu l'occasion d'observer que, de même, la propriété de provoquer une tuberculose type Yersin est aussi assez constante.

Je veux, comme témoignage de ce que je viens de dire, rappeler brièvement les expériences avec les bacilles aviaires que j'ai publiées ailleurs [42].

J'avais reçu du laboratoire de Král, de Prague, une culture aviaire sur gélose glycérinée, laquelle, d'après la lettre d'accompagnement, était cultivée par lui successivement depuis sept ans. La culture était sèche, grumeleuse, verruqueuse, non humide ni visqueuse. Transmise par moi sur gélose ou sérum, elle se mit à pousser avec l'aspect humide.

L'inoculation de cette culture chez le cobaye ne donna qu'un processus local; l'inoculation d'une grande quantité dans le péritoine donna la mort en huit jours.

L'autopsie révéla un foyer caséeux dans l'omentum, pas de tuberculose visible ailleurs. L'examen microscopique fit trouver des bacilles en divers organes. Une culture du foyer caséeux procura un bacille du type aviaire.

Un jeune lapin, inoculé dans l'abdomen, est mort en 100 jours d'une péritonite tuberculeuse type *Villemin*. Un lapin, inoculé sous la peau de la cuisse, a montré une petite tuméfaction diffuse et est resté sain.

D'après ces résultats, le bacille qui montrait la tendance à donner une culture sèche a bientôt perdu cette qualité; il en a été de même après son passage par un cobaye. Il n'a pas donné à celui-ci une tuberculose type *Villemin*.

Avec le même bacille, j'ai inoculé dans la jugulaire droite une chèvre pesant 13.5 kilogrammes. En plus d'une tuméfaction persistante au point d'inoculation, il survint de la fièvre intermittente et une toux sèche; d'ailleurs peu de symptômes.

Abatage après 143 jours. Au cou, quelques abcès contenant beaucoup de bacilles. Dans les poumons et dans les différents tissus, de petits tubercules, durs et vitreux, disséminés. Des frottis de l'un d'eux montrèrent quelques bacilles. L'examen microscopique du tissu pulmonaire fit trouver une sclérose peu intense; les tubercules étaient composés de tissu fibreux et de leucocytes. Pas de tissu tuberculeux typique et pas de bacilles dans les coupes examinées.

Ainsi, dans les poumons une affection guérie rappelant de loin une tuberculose du type *Villemin*. Mais les bacilles furent encore toujours du type aviaire. Car un cobaye inoculé sous la peau des deux cuisses avec le pus des abcès du cou resta parfaitement sain.

J'ai cité cette expérience un peu détaillée. Elle montre que la culture employée, qui montrait la tendance à prendre les qualités d'une culture de mammifères, était restée une culture aviaire par son action patho-

gène; car les petits nodules observés dans les poumons n'étaient pas de vrais tubercules, mais des foyers emboliques guéris.

J'ai répété les expériences chez la chèvre, ensuite avec des cultures de poule, isolées par moi-même. Chez une chèvre de 18 kilogrammes, j'ai injecté une dose assez forte d'émulsion de bacilles. J'avais pris une dose forte parce que par le résultat de l'expérience précédente, je craignis de ne pas voir se développer des lésions bien marquées avec les bacilles de la poule. Le résultat fut bien autrement, c'est-à-dire : mort en dix jours d'une tuberculose infiltrante étendue des deux poumons, se montrant comme une hépatisation lobaire, c'est-à-dire d'une tuberculose type *Yersin*.

Une deuxième chèvre, plus forte que la précédente, pesant 30 kilogrammes, reçut dans la jugulaire une dose plus petite. Mort en vingt-six jours. Tuberculose type *Yersin*, notamment des poumons. Cultures du foie et de la rate et d'un ganglion du médiastin donnèrent des cultures du type aviaire.

Une quatrième expérience fut entreprise avec un bacille de poule qui avait passé par le lapin. Avec une petite dose de cette culture, une chèvre de 17 kilogrammes fut inoculée dans la jugulaire. En prenant la culture du lapin et en injectant une dose petite, j'espérais obtenir une tuberculose *Villemin*. Il n'en fut rien; la chèvre, qui était restée apparemment saine au début, devint malade après vingt-quatre jours et mourut après quarante-neuf jours d'une tuberculose type *Yersin*, siégeant principalement dans les poumons.

J'ai mentionné ces expériences seulement pour montrer que les caractères des bacilles de poule sont très constants. Quoiqu'ils soient très virulents pour la chèvre, un animal qui est aussi très sensible au bacille des mammifères, la tuberculose qu'ils donnent est toute différente du type *Villemin*. C'est une tuberculose type *Yersin* bien nette. Même quand on prend une dose minime avec le but de causer une maladie chronique et quand on prend une culture qui a déjà passé le corps d'un mammifère, les lésions sont encore du type aviaire.

Je veux relater une autre observation, qui plaide en faveur d'une existance indépendante des bacilles du type aviaire. Je n'ai pas encore eu l'occasion de la poursuivre tout à fait par voie expérimentale.

Tuberculose spontanée de la souris.

Par hasard, j'ai pu découvrir qu'il existe chez la souris blanche une tuberculose spontanée. Dans la littérature, j'ai trouvé seulement que la souris peut être infectée artificiellement, la tuberculose spontanée paraissant être peu connue.

Une souris I, inoculée le 25 novembre 1902 avec de la matière non tuberculeuse d'un porc, pour un but qui n'a pas d'intérêt ici, fut trouvée morte deux jours après. Obduction : des foyers blancs avec un contenu caséeux dans les poumons, la rate, les ganglions mésentériques, les ganglions bronchiques et dans un ganglion iliaque. D'abord, on pensa à des abcès ordinaires. Des préparations sur lamelles firent découvrir une grande quantité de bacilles acido-résistants très fins.

Cultures du poumon, d'un ganglion mésentérique et d'un ganglion iliaque ont donné *des cultures humides du type aviaire.*

Inoculation de deux jeunes cobayes sous la peau de la cuisse et d'une souris blanche sous la peau du dos. La souris fut trouvée morte après deux jours sans lésions. Les deux cobayes parurent devenir tuberculeux : tuméfaction au lieu d'inoculation, ulcération, tuméfaction ensuite des ganglions inguinaux. Le poids du corps augmentait lentement et je croyais à une guérison. Après quatre-vingt jours, mort de l'un d'eux. Obduction : tuberculose du ganglion inguinal droit contenant des bacilles très fins. Pour le reste, peu de lésions visibles. Les cultures du foie, de la rate et du ganglion inguinal donnèrent des bacilles du type aviaire.

Inoculation d'un cobaye sous la peau de la cuisse avec de la matière du même ganglion.

L'autre cobaye, inoculé avec la souris tuberculeuse, avait augmenté de poids et est mort en 166 jours. Obduction : entérite légère, tuméfaction de la rate avec les bords indurés et d'une couleur banche. Deux petits tubercules avec bacilles dans le ganglion inguinal droit.

Le cobaye inoculé avec le premier cobaye eut une tuméfaction du ganglion inguinal et un gonflement suivi d'ulcération au point inoculé. Après cela, diminution des symptômes; cependant, perte de poids. Mort après cinquante-six jours. Obduction : petit foyer dans le ganglion inguinal droit, un peu de liquide dans le péricarde, à la face inférieure du foie un petit tubercule et dans le voisinage immédiat un foyer caséeux oblong. Ailleurs, pas de lésions visibles. Dans les préparations sur lamelles, on trouve des bacilles dans le ganglion inguinal. Des cultures des foyers du foie et de son tissu paraissant sain donnèrent un bacille du type aviaire.

Inoculation de deux souris blanches, l'une du foie, l'autre du rein. La dernière reste saine, la première meurt après vingt-huit jours. Obduction : ganglions mésentériques transformés en un grand foyer tuberculeux, péritonite fibrineuse. Tuberculose des ganglions axillaires et inguinaux. Pas de tubercules visibles dans les poumons, le foie, la rate; ulcération en forme d'inoculation. Préparations sur lamelle de la rate,

du ganglion axillaire, des ganglions mésentériques, de l'exsudat péritonial, beaucoup de bacilles. Les cultures du foyer mésentérique donnèrent un bacille du type aviaire.

Une souris, II inoculée avec des matières provenant d'un porc non tuberculeux, est morte de la tuberculose spontanée après quatre jours. Obduction : pneumonie caséeuse des deux poumons avec beaucoup de bacilles.

Souris III, inoculée d'un porc non tuberculeux, est morte après trois heures. Obduction : tuberculose des poumons, des ganglions bronchiaux, de la rate, des ganglions mésentériques, du ganglion portal.

Évidemment, dans ma collection de souris blanches, il régnait une tuberculose qui ayant affaibli les animaux infectés les fit mourir par les manipulations nécessaires à une injection sous-cutanée. Je n'ai pas encore observé de cas de mort spontanée.

J'ai pris dix souris blanches de ma collection, variant en poids du corps de 16 jusqu'à 25 grammes et je leur ai injecté 0.25 centimètre cube de tuberculine *diluée*, provenant des bacilles du porc. Neuf d'entre elles sont restées saines; la dixième est morte après quatre jours. Obduction : entérite hémorragique, les autres organes sans lésions visibles. La muqueuse de l'intestin, le foie, la rate, les reins contenaient des bacilles. Peut-être une tuberculose préexistante s'est aggravée sous l'influence de la tuberculine.

De ce qui précède, il ressort qu'on peut observer chez la souris une tuberculose spontanée de type *Villemin* qui, inoculée chez le cobaye, y développe une tuberculose du type *Yersin* et y montre une action pathogène qui correspond à celle des bacilles de la poule.

Les cultures sur gélose et sur sérum ont montré le type humide et visqueux du bacille aviaire.

Quoique je n'ai pas eu l'occasion d'étudier expérimentalement cette tuberculose des souris, je me crois autorisé à dire que, *chez la souris, animal mammifère, s'observe une tuberculose spontanée causée par un bacille qui, par ses cultures et son action pathogène pour le cobaye, montre les qualités d'un bacille du type aviaire.*

Les observations précédentes et celles des auteurs cités plus haut me font croire à une différence permanente entre la tuberculose de la poule et celle des mammifères. Je sais qu'il y a une certaine ressemblance, mais, à cet égard, l'acido-résistance est la propriété commune la plus importante qui aujourd'hui ne possède qu'une minime valeur. Vient alors l'action de la tuberculine des oiseaux, qui est considérablement plus faible que celle des tuberculines des mammifères qui, entre elles,

sont les mêmes. Puis viennent enfin les expériences sur la transformation d'un bacille dans l'autre, qui, quoique permettant peut-être un succès ultérieur, sont à ce moment insuffisantes pour démontrer l'identité.

Et qu'on puisse observer, chez l'homme et d'autres mammifères, une tuberculose causée par un bacille ayant le type aviaire, cela ne peut être une preuve en faveur de l'identité, quand on sait que, dans ces cas, comme toujours, le bacille ne montre que très peu de tendance à modifier ses caractères qui restent très constants.

Je ne sais pas ce que nous apprendra l'avenir, mais, à ce moment, il me semble recommandable de différencier les deux tuberculoses au point de vue étiologique, même si on tient compte de l'observation de Behring [43], laquelle, quoique d'une grande importance, n'est pas concluante pour prouver l'identité du bacille bovin et du bacille de la poule. Behring a cultivé les bacilles de poules, qui avaient mangé les viscères d'une vache tuberculeuse. Mais sont-elles devenues tuberculeuses par cette cause ? Le bacille isolé fut très virulent pour le lapin, le cobaye et le bœuf. Mais nous savons que le bacille de la poule peut être très virulent, par exemple, comme nous venons de le prouver, aussi virulent pour la chèvre que le bacille des mammifères; mais ce qu'il importe de noter à ce point de vue, c'est la nature histologique des lésions. A signaler cependant que les bœufs vaccinés contre le virus bovin furent résistants aussi au bacille aviaire. J'admets que ce fait, s'il est reconnu constant, constitue une preuve en faveur de l'identité, mais il est sage d'attendre à cet égard des faits nouveaux.

Mais on comprendra qu'en acceptant la non-identité, on n'en peut déduire qu'il n'est pas nécessaire de prendre des mesures hygiéniques contre la tuberculose des poules à l'égard de la santé de l'homme, car nous ne nions point que le bacille aviaire ne puisse infecter l'homme. Plusieurs mammifères peuvent contracter les deux tuberculoses.

Conclusions.

I. — La tuberculose de l'homme et celle des autres mammifères sont identiques; elles sont causées par un même bacille de Koch, le bacille de la tuberculose proprement dit, qui se cultive d'ordinaire sur milieu solide en culture sèche, verruqueuse, et possède les caractères indiqués par Koch.

II. — Les bacilles isolés de l'homme et des autres mammifères ne jouissent pas toujours de la même virulence. Celle-ci peut différer; plus spécialement le bacille bovin est d'ordinaire plus virulent que celui de l'homme. Cette différence n'est pas constante.

III. — Cette virulence supérieure fait du bacille du bœuf un danger, menaçant la santé de l'homme, non seulement en ce qui concerne l'emploi du lait et de la viande des bovidés, mais aussi en ce que l'homme peut s'infecter en inhalant le bacille du bœuf.

IV. — La tuberculose des mammifères se rencontre spontanément chez le perroquet.

V. — La tuberculose de la poule est causée par un autre bacille de Koch, qui se cultive d'ordinaire en culture humide et visqueuse sur des milieux solides; ce bacille possède, vis-à-vis des mammifères, une action pathogène qui est bien différente de celle de l'autre, propre à ces derniers.

VI. — Quoiqu'il y ait des raisons de présumer qu'on pourra transformer un jour par voie expérimentale le bacille des mammifères en celui de la poule, et réciproquement, comme le témoignent quelques expériences faites dans cette direction, nous n'avons pas le droit de conclure pour le moment à l'identité de ces microorganismes.

VII. — On doit admettre que chez les mammifères, à côté de la tuberculose ordinaire, se trouve aussi une tuberculose causée par le bacille de la poule; ainsi le bacille de la poule peut infecter l'homme et les autres mammifères domestiques; d'autre part, le bacille des mammifères est susceptible de se transmettre aux volailles.

LITTÉRATURE.

1. Koch (R.). — Die Aetiologie der Tuberkulose. (Berliner klinische Wochenschrift, 10. April 1882, Nr. 15.) — Die Aetiologie der Tuberkulose. (Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, 1884.)
2. Rivolta. — Sulla tuberculosi degli Uccelli. (Giornale di Anat. e Fisiol. Pisa, 1889.)
3. Maffucci (A.). — Beitrag zur Aetiologie der Tuberculose (Hühnertuberculose). (Centralblatt für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 15. Juni 1890, Nr. 13, S. 409.)
4. Straus et Gamaleia. — Recherches expérimentales sur la tuberculose. La tuberculose humaine, sa distinction de la tuberculose des oiseaux. (Archives de médecine expérimentale, 1891, p. 457.)
5. Koch (R.). — Ueber bakteriologische Forschung. (Verhandlungen des X. internationalen medicinischen Congresses, 1890, Bd. I, Allgemeiner Theil, S. 38 u. 39.)

6. DE JONG (D. A.). — De éénheid der zoogdiertuberculose. Leiden, 1902.

7. SMITH (Theobald). — A comparative study of bovine tubercle bacilli and of human bacilli from sputum. (The journal of experimental medicine, Vol. III, Nos. 4 and 5, 1898.)

8. KOCH und SCHÜTZ. — Menschliche Tuberkulose und Rindertuberkulose (Perlsucht), Bericht an das Ministerium.

9. STUURMAN. — Zur Identität der Menschen- und Rindertuberkulose. Dissertation. Leiden, 1903.

10. ARLOING. — Bulletin de l'Académie de médecine, t. XLVI, 1901.

11. SZEKELY. — Centralbl. für Bakteriologie, Bd. XXXII, Nr. 6.

12. THOMASSEN. Recueil de médecine vétérinaire, 1901, p. 529. — Transactions of the British Congress on Tuberculosis, 1901.

13. DELEPINE. — Brit. Med. Journal, October 26, 1901.

14. KARLINSKI. — Oesterr. Monatsschrift für Thierheilkunde, 1901, Nr. 11.

15. PRETTNER. — Zeitschrift für Thiermedicin, Bd. VI, Heft II, 1902.

16. ARLOING. — Revue de la tuberculose, n° 3, p. 337-357, 1901. — Bulletin de l'Académie de médecine, n° 43, p. 897-911, 1901. — Bulletin de la Société des sciences vétérinaires de Lyon, 4e année, n° 5. — Bericht der ersten internationalen Tuberkulose-Konferenz in Berlin, S. 310.

17. NOCARD. — La Revue vétérinaire, n° 1, 1902.

18. RAVENEL. — The comparative virulence of the tubercle bacillus from human and bovine sources, 1901. — The intercommunicability of human and bovine tuberculosis, 1902.

19. ORTH. — Berl. klin. Wochenschrift, 1902, Nr. 34.

20. WOLFF. — Deutsche med. Wochenschrift, 7 Aug. 1902.

21. FIBIGER und JENSEN. — Berliner klin. Wochenschrift, 22. Sept. 1902.

22. Voir 18.

23. JENSEN. — Berl. thierärztliche Wochenschrift, Nr. 49, 1901.

24. SPRONCK et HOEFNAGEL. — Semaine médicale, 15 octobre 1902.

25. KROMPECHER (E.). — Recherches sur le traitement des animaux par la méthode de Landerer et sur la virulence des bacilles tuberculeux. (Annales de l'Institut Pasteur, novembre 1900.)

26. NOCARD. — Tuberculose pulmonaire (expérimentale) chez une chèvre atteinte de gale généralisée. (Recueil de médecine vétérinaire, 30 juillet 1890.)

27. NOCARD. — La presse vétérinaire, 1902.

28. MAC FADYEAN. — The journal of comparative pathology and therapeutics, September, 1898.

29. MAC FADYEAN. — Ibidem, December, 1900.

30. MOUSSU. — Congrès de la tuberculose, 1898. (Comptes rendus, p. 783.)

31. VON BEHRING. — Tuberkulose. Beiträge zur experimentellen Therapie, Heft 5, 1902.

32. THOMASSEN. — Recueil de médecine vétérinaire, 15 janvier 1903.

33. FISCHEL. — Untersuchungen über die Morphologie und Biologie der Tuberkulose-erregers. Wien, 1893.

34. NOCARD. — Congrès de la tuberculose, 1891. (Comptes rendus, p. 137)

35. KRUSE (W.). — Ziegler's Beiträge, Bd. XII, S. 544.

36. PANSINI. — Deutsche medicinische Wochenschrift, 1894, Nr. 35.

37. NOCARD. — Recueil de médecine vétérinaire, 1896, n° 8.

38. JOHNE und FROTHINGHAM. — Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin, 1891.

39. MARKUS. — Tijdschrift voor veeartsenijkunde, Februari 1903.

40. WIENER. — Wiener klinische Wochenschrift, Nr. 20, 1903.

41. CADIOT (Gilbert) et ROGER. — Voir CADIOT, Études de pathologie et de clinique. Paris, 1889.

42. DE JONG (D. A.). — Herinneringsbundel Prof. Rosenstein. Leiden, 1902.

43. VON BEHRING. — Berliner klinische Wochenschrift, 1902, Nr. 47.

P. W. — 10588.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. — ZOONOSES.

Cinquième question. — *La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne : le bacille de Koch?*

Rapport présenté par M. le Dr JOHANNES FIBIGER,
Professeur à l'Université de Copenhague.

ERRATA.

Page 4, ligne 36, et page 5, ligne 1, *au lieu de :* « 115 Tuberkulosefällen », *lisez :* « 116 Tuberkulosefällen ».

Page 5, ligne 20, *au lieu de :* « 24 sezirten tuberkulosen Kindern », *lisez :* « 25 sezirten tuberkulosen Kindern ».

Page 11, ligne 31, et page 14, ligne 22, *au lieu de :* « Bauchdrüse », *lisez :* « Bugdrüse ».

Page 13, ligne 2, *au lieu de :* « 12 cm. lange, 7 cm. breite », *lisez :* « 18 cm. lange, 13 cm. breite, 8 cm. dicke ».

— 14, — 19, — « Milz », *lisez :* « Leber ».

P. W. — 11343.

HYGIÈNE.

PREMIÈRE SECTION.

BACTÉRIOLOGIE : MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE APPLIQUÉES A L'HYGIÈNE. ZOONOSES.

Cinquième question. — *La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne : le bacille de Koch?*

Rapport présenté par M. le Dr Johannes FIBIGER,
Professeur à l'Université de Copenhague.

Während es schon lange anerkannt ist, dass gewisse Unterschiede zwischen den Tuberkelbazillen der Hausvögel und denen des Menschen bestehen, ist, wie bekannt, erst in der neuesten Zeit die Aufmerksamkeit auf gegenseitige Abweichungen zwischen den menschlichen und den bovinen Tuberkelbazillen hingelenkt worden.

Dass derartige Abweichungen bestehen können ist doch schon aus den Arbeiten *Trothingham*'s und *Theobald Smith*'s (1896-1897) hervorgegangen; das Studium derselben erreichte aber erst seine volle Aktualität, nachdem *Robert Koch* im Londoner Kongresse 1901 behauptete, dass die Tuberculose des Rindes von der des Menschen verschieden sei. Wie man erinnert stützte *Koch* diese Ansicht teils auf die Behauptung, dass die Rindertuberculose nur schwerlich oder sehr selten auf den Menschen übertragen wird, teils auf die Ergebnisse von Versuchen, welche nach *Koch* und *Schütz* bewiesen hatten, dass Kälber (wie Schweine und Schafe) nach Infektion mit Bazillen der menschlichen Tuberculose nicht erkranken.

Die sehr zahlreichen späteren Arbeiten über die bovinen und menschlichen Tuberkelbazillen umfassen hauptsächlich Untersuchungen der Virulenzverhältnisse, welche natürlich weit grösseres Interesse als andere biologische Eigenschaften bieten, da Virulenzunterschiede der genannten Art weitreichende hygienische Konsequenzen zur Folge haben könnten.

Unsere Kenntnisse zur *Virulenz der Rindertuberkelbazillen für den*

Menschen müssen wir in erster Reihe auf Beobachtungen solcher Fälle basiren in denen die Rindertuberculose durch zufällige Läsionen Menschen eingeimpft worden ist.

Hautläsionen dieser Art sollen nach *Koch* nur ungefährliche und lokale Leiden hervorrufen; es existiert kein Fall in dem man sagen könnte, dass durch die Verletzung mit perlsüchtigem Material ein Mensch ausser einer einfachen lokalen Veränderung eine Allgemeininfektion bekommen hätte.

Dass derartige Läsionen am häufigsten einen gutartigen Verlauf annehmen kann aber nicht überraschen, wenn man in Betracht zieht, dass subcutane Impfung der Rindertuberculose selbst beim Rinde nichts als beschränkte tuberculöse Prozesse und keine Allgemeininfection hervorzurufen braucht (*Arloing*, *Nocard*, *Cheauveau*, *Behring*, *Kossel*).

Bekanntlich ist es ja ferner ein ganz gewöhnliches Ereignis, dass auch subcutane Inoculation der Menschentuberculose bei Prosektoren und Anatomiedienern gutartig verläuft. Es ist somit klar, dass die häufige Benignität der Inoculationstuberculose bei Tierärzten und Fleischern ebensowenig als der von *Baumgarten* mitgeteilte misslungene Versuch Cancerpatienten mit Rindertuberkelbazillencultur zu infiziren, als *Beweis der Gefahrlosigkeit* der Rindertuberculose für den Menschen dienen kann.

Die Literatur enthält im Gegenteil eine Anzahl Mitteilungen, welche nicht nur darlegen, dass die Rindertuberculose durch Inoculation auf den Menschen übertragbar ist, sondern auch dass der Impfung zufolge recht ernsthafte, lokale tuberculöse Prozesse entstehen können, welche erst nach einem oder mehreren operativen Eingriffen (Excision, Ausschabung u. dergl.) Tendenz zur Heilung bekommen. Beobachtungen von *Ravenel*, *Eliason*, *Jadassohn*, *de Jong*, *Grothan* und *Tscherning* können als Beispiele solcher Fälle dienen. Der letztgenannte Fall ist in Dänemark beobachtet worden, der Patient war mein Herr Mitarbeiter, der jetzige Professor der königlichen Thierarzneischule in Kopenhagen *C. O. Jensen*.

Dass die tuberculöse Infection auch von der Inoculationsstelle fortschreiten und die Lymphdrüsen angreifen kann, ist ferner durch die Beobachtungen *Spronck*'s und *Troje*'s nachgewiesen worden; besonders der letzte Fall, dessen Bedeutung auch von *Koch* zugegeben worden ist, beweist, dass die Inoculation der Rindertuberculose trotz sachverständiger und rechtzeitiger Behandlung einen malignen Verlauf annehmen kann.

Es würde sonderbar sein, wenn derartige Einimpfungen nicht auch tödtliche Tuberculose und Allgemeininfection verursachen können

sollten, umsomehr da Beobachtungen, welche darauf hindeuten, publizirt worden sind (*Naughton*, *Pfeiffer*) ([1]).

Es muss jedenfalls als festgestellte Thatsache betrachtet werden, dass tuberculöse Leiden ernster Art nach Inoculation von Rindertuberculose beim Menschen entstehen können und die Virulenz der Rindertuberkelbazillen für den Menschen ist somit bewiesen.

Es macht natürlich viel grössere Schwierigkeiten unbestreitbare Beweise zu liefern, dass die Rindertuberkelbazillen, auch wenn sie mit der Nahrung in den Verdauungskanal eingeführt werden, den Menschen infizieren können.

Wie bekannt hat *Koch* sich berechtigt gefühlt, der vorliegenden Literatur über Uebertragung von Rindertuberculose durch Milch jede Beweiskraft abzusprechen, obgleich doch wertvolle Beobachtungen wie z. B. *Gosse*'s und *Hills*' unter diesen Mittheilungen vorliegen. Die Ansteckungsgefahr muss nach *Koch* als eine so geringe geschätzt werden, dass Fleisch- und Milchkontrolle namentlich in Betracht der enormen Kostspieligkeit dieser Massregeln unnotwendig ist.

Es muss zugegeben werden, dass die Statistik der primären Intestinaltuberculose unsicher ist und sehr verschiedene Resultate gegeben hat. Die Angaben in den vorliegenden Mittheilungen schwanken (*Baginsky*, *Still*, *Carr*, *Heller* u. a.) zwischen 4 und 37 Prozent.

v. Hansemann, der binnen 7 Jahren im Friedrichsheimkrankenhause in Berlin nur 25 Fälle primärer Darmtuberculose beobachtet hat, ist deshalb, wie die meisten pathologische Anatomen, der Meinung, dass dieses Leiden ein seltenes ist.

v. Hansemann hat doch seine Angaben mit der Anzahl der Fälle ausgeheilter Mesenterialdrüsentuberculose (die nach seiner Meinung garnicht selten sind), nicht ergänzt, und er kann keine Garantie dafür übernehmen, dass nicht einige Fälle primärer Darmtuberculose möglicherweise übersehen worden sind, weil er natürlich ausser Stande ist, das grosse tägliche Sectionsmaterial bis in seine Details zu beaufsichtigen.

([1]) Gegen den Fall *Pfeiffer*'s hat *Koch* die Einwendung gemacht, dass die Achseldrüsen des Patienten nicht tuberculöse gewesen sind, und dass ein Zusammenhang zwischen der Fingerverletzung und der tödtlichen Lungenphthise deswegen nicht bestehe; es geht doch keineswegs aus dem Berichte *Pfeiffer*'s (*Zeitschr. für Hyg.*, 1888, Bd. 3, p. 209) hervor, in wie weit die vermeintliche Integrität der Achseldrüsen in vollaus erschöpfender Weise : durch eingehende makro- und mikroskopische Untersuchungen am Sectionstische oder nur durch klinische Beobachtung am Krankenbette festgestellt worden ist.

Untersuchungen über primäre Mesenterial- und Darmtuberculose fordern reichliche Zeit und vollaus geschulte pathologische Anatomen. Es ist nicht unmöglich, dass die Ursache der Verschiedenheit der Statistiken ausser in wirklich ungleicher Häufigkeit dieses Leidens noch darin zu suchen ist, dass nicht all die vorliegenden Aufzählungen auf genügend sorgfältige Sectionen beruhen, wie es auch von *Heller* hervorgehoben worden ist, der in seiner letzten Publikation mitteilt, im Anfange dieses Jahres nicht weniger als 5 primäre Darm- und Mesenterialdrüsentuberculosefälle unter 11 Sectionen von Kindern zwischen 1 und 15 Jahren gefunden zu haben.

Die Untersuchungen über die Häufigkeit der primären Darmtuberculose haben auch in *Dänemark* wechselnde Resultate gegeben (1).

Während *Monrad* angiebt, dass unter 157 der im « Königin Louise Kinderspitale » gestorbenen Tuberculosefälle nur 5 Fälle primäre Abdominaltuberculose gewesen sind, hat *Geill* (2) in zwei früheren Untersuchungsreihen im Epidemie-Krankenhause zu Kopenhagen (Blegdamsspitale) unter sezirten Tuberculosefällen bei Kindern 23 solcher Fälle gefunden.

In der ersten von *Geill* ausgeführten Untersuchungsreihe wurden unter 198 Fällen 11, in der zweiten dagegen unter 90 Fällen 12 Fälle primärer Darmtuberculose angetroffen. Die Verschiedenheit der zwei Untersuchungen ist nach *Geill* dadurch zu erklären, dass die zweite Untersuchungsreihe mit grösserer Sorgfalt als die erste angestellt worden ist.

Um die Häufigkeit der primären Darm- und Mesenterialtuberculose in Dänemark zu studieren, habe ich in den letzten zwei Jahren teils im königl. Friedrichsspitale, teils im Königin Louise Kinderspitale eingehende Untersuchungen vorgenommen.

Die Untersuchungen sind im königl. Friedrichsspitale während des Zeitraumes vom 1. September 1902 bis zum 8. Juni 1903, im Königin Louise Kinderspitale vom 28. September 1901 bis zum 8. Juni 1903 angestellt worden. Die genauere Untersuchung der Präparate ist im pathologisch-anatomischen Institute der Universität Kopenhagen vorgenommen.

Unter den, in diesen Zeiträumen in den genannten Spitälern sezirten Patienten wurden *115* gefunden, *welche floride oder mehr oder weniger*

(1) *Hospitalstidende*, 1902.
(2) *Bibliotek for Laeger*, 1890.

ausgeheilte Tuberculose hatten. Unter diesen 115 Tuberculosefällen wurden gefunden :

a) 5 Fälle unzweifelhafter primäre Darm- und Mesenterialdrüsentuberculose:

b) 2 Fälle anscheinend primärer Intestinaltuberculose;

c) 8 Fälle z. T. ausgeheilter und verkalkter Tuberculose der mesenterialen Drüsen und anderer Lymphdrüsen des Darmes,

alles in allem :

13-15 Fälle primärer Intestinaltuberculose, mithin *11-13 °/₀ der gesamten Tuberculosefälle.*

Unter den 115 Patienten waren *91 erwachsene*, unter diesen wurde gefunden :

a) 1 Fall unzweifelhafter primärer Darm- und Mesenterialdrüsentuberculose;

b) 1 Fall anscheinend primärer Intestinaltuberculose ;

c) 8 Fälle primäre z. T. ausgeheilter und verkalkter Tuberculose der mesenterialen und anderen Lymphdrüsen des Darmes.

Mithin : *9-10 Fälle : 10-11 °/₀ primärer Intestinaltuberculose zwischen den tuberculösen, erwachsenen Individuen.*

Unter den *24* sezirten tuberculösen *Kindern* (unter 15 Jahren) wurden gefunden :

a) *4 Fälle unzweifelhafter primärer Mesenterialdrüsen- und Darmtuberculose;*

b) 1 Fall anscheinend primärer Intestinaltuberculose (3 dieser Fälle sind früher von prof. *C. O. Jensen* (¹) und mir publiziert).

Es ist selbstverständlich unmöglich den Haüfigkeitsprozentsatz aus einer so kleinzähligen Beobachtungsreihe mit Sicherheit zu berechnen, es muss jedoch hervorgehoben werden, *dass die angeführten Zahlen einer Häufigkeit der primären Intestinaltuberculose bei Kindern von 16-20 °/₀ entsprechen.*

Wenn man die Häufigkeit der primären Intestinaltuberculose beurteilt, ist daran zu denken, dass es angenommen werden muss, dass eine intestinale Tuberculoseinfektion in einer grösseren Zahl von Fällen, als es durch Sectionsuntersuchungen nachgewiesen werden kann, vorkommt.

Es ist ja in der Regel nur möglich durch Sectionsuntersuchung solche Fälle der Darmtuberculöse mit Sicherheit für primäre zu erklären, in denen die Lungen entweder keine oder nur ganz frische und kleine,

(¹) *Berl. klin. Wochenschrift*, 1902, n° 38.

miliäre tuberculose Foci enthalten. Sind in den Lungen grössere oder ältere Foci vorhanden, so ist ja gewöhnlich anzunehmen, dass eine primäre Lungentuberculose vorliegt; es muss jedoch als im höchsten Grade wahrscheinlich angesehen werden, dass *alle* Fälle dieser Art nicht Inhalationstuberculosen sind.

Selbst wenn man der aerogenen Infektion die grössere Bedeutung für die Entstehung der Lungenphthise zusprechen will, muss man doch zugeben, dass bedeutende tuberculöse Lungenleiden auch durch Metastase des tuberculösen Virus von dem Darme und den Tonsillen nach den Lungen entstehen können müssen, wie es nicht nur aus veterinärpathologischen Erfahrungen (*Ostertag* u. a.), sondern auch aus experimentellen Untersuchungen (*Ravenel*, *Wolff*) hervorgeht, deren Resultate ich aus eigenen Versuchen bestätigen kann.

Rilebert und *Aufrecht* haben die Aufmerksamheit auf die Bedeutung der hämatogenen Infektion für die Entstehung der Lungentuberculose hingelenkt; *Baumgarten* hat bei Kaninchen Lungenphthise nach Einimpfung von Tuberculose in der Harnblase beobachtet und es ist ja bekannt, dass cavernöse Prozesse auch in den Organen des Menschen nach hämatogener tuberculöser Infektion entstehen können, wie man es bei der Nephrophtise wahrnehmen kann.

Es ist somit wahrscheinlich dass unter den Fällen von kombinirter Lungen- und Darmtuberculose, die ja am häufigsten am Sectionstische angetroffen werden, sich einige Fälle verbergen, in denen die Infection durch den Darm vorgegangen ist.

Es ist dennoch möglich, dass eine solche Infektion auch in Fällen stattgefunden haben kann, in denen weder der Darm noch die Mandeln anscheinend tuberculös sind.

Wir wissen ja, dass die Tonsillen von Tuberculose ergriffen sein können, ohne dass dies mit blossen Augen konstatirbar ist, und die Tuberkelbazillen sind im Stande die Darmschleimhaut ohne Zurücklassung makroskopisch nachweisbarer Spuren zu passiren, wie es von verschiedenen Forschern dargethan ist und wie ich es selbst beobachtet habe.

Unzweifelhaft primäre Tuberculose der Tonsillen (bei sonst tuberculosefreien Individuen) wird ja nur selten beobachtet (*Friedmann*, *Ito* u. a.), Tuberculose der Mandeln bei Tuberculosen ist dahingegen ein häufiger Befund, und es ist wahrscheinlich, dass dieses Leiden in einer gewissen Zahl der Fälle durch die primäre Invasion der Tuberculose hervorgebracht ist.

Selbst wenn Fälle, die mit Sicherheit als primäre Intestinaltuberculose gedeutet werden müssen, nach den Angaben einiger Forscher nur sehr selten vorkommen, ist deshalb absolut nicht die Annahme berech-

tigt, dass die tuberculöse Infektion in der That nur selten auf diesen Weg vor sich geht; denn

1. Liegen Statistiken vor, u. a. die hier mitgeteilte, welche darlegen dass primäre Intestinaltuberculosen auch recht häufig sein können;

2. Ist es anzunehmen, dass eine gewisse Anzahl von Fällen dieses Ursprungs der Beobachtung entgeht, da es nicht möglich ist sie als ursprünglich primäre Intestinaltuberculose am Sectionstische zu erkennen.

Selbstverständlich ist es ganz unberechtigt ohne weiteres von der Annahme auszugehen, dass jeder Fall primärer Darmtuberculose notwendigerweise durch tuberculöse Nahrungsmittel erzeugt sei.

Tuberculosefälle dieser Art können natürlich auch durch Ansteckung (z. B. Tröpfcheninfektion) von tuberculösen Menschen entstehen.

Betreffs der sieben oben angeführten Fälle primärer Darmtuberculose liegen keine Erläuterungen vor, welche einen derartigen Infektionsmodus zeigen *und in zwei der Fälle muss es sogar hervorgehoben werden, dass die primäre Darmtuberculose aller Wahrscheinlichkeit nach durch Milchinfektion hervorgerufen ist* (gleich wie in einem neuerdings von *v. Hansemann* (¹) publizirtem Falle).

Der erste Fall, welcher früher von Prof. *C. O. Jensen* und mir veröffentlicht worden ist (²) betrifft ein 19-monatliches Kind, das im Laufe vermeintlich ungefähr eines Jahres mit Milch vom Rinderbestande einer Destillation ernährt worden war. Die Eltern waren gesund und es war keine Tuberculose im Heim. Die Milch soll vor dem Gebrauche stets « gekocht » worden sein, was nach dem Bericht der Mutter sagen will, dass die Milch erwärmt, aber vom Feuer genommen wurde wenn sie aufbrauste.

Das Kind soll fortwährend an Erbrechungen gelitten haben und fast stets zu dünner Abführung geneigt gewesen sein; es wurde wegen Kothbrechen im Kinderspital aufgenommen, laparotomirt, starb aber nach c. 14 Stunden.

Bei der Section fand man im Dünndarme tuberculöse Ulcera und zwei Stricturen, ferner Peritonealtuberculose mit secundärer Ausbreitung auf Genitalia interna. In den Lungen, den cervicalen und tracheobronchialen Lymphdrüsen fand sich nichts tuberculöses (durch mikroskopische Untersuchung bestätigt).

Der zweiter Fall ist nicht früher publizirt worden und soll deshalb in möglichster Kürze geschildert werden.

(¹) *Berl. klin. Wochenschrift*, N° 31, 1903, p. 718.
(²) *Berl. klin. Wochenschrift*, N° 38, 1902.

Ein siebenjähriges Mädchen wurde wegen Enteritis, die als eine tuberculöse von dem behandelnden Arzt diagnostizirt worden war, im königl. Friedrichspitale am 27. December 1901 aufgenommen. Aus der Anamnese ist anzuführen : Das Kind ist während der drei ersten Jahre seines Lebens in der Pflege gewesen. Die Pflegeeltern sind gesund und Tuberculose im Pflegeheim wird verneint. Ca. 3 Jahre alt ist das Kind ins Elternhaus gekommen. Der Vater und die Mutter sind gesund, es findet sich keine Tuberculose im Elternhause. Im Elternhause bestand die Ernährung des Mädchens z. Teil aus *Milch, welche nimmer gekocht worden ist.* Nach der Aussage der Mutter hat das Kind fortwährend rohe Milch (z. Teil vom Rinderbestande einer Destillation) getrunken und das Mädchen hat somit bis zur Spitalaufnahme *im ganzen während ca. 4 Jahren* dann und wann rohe Milch genossen. Nach einem ca. zweijährigen Aufenthalt bei den Eltern hat das Mädchen zu kränkeln begonnen. Detaillirte Erkundigungen über die Symptome sind nicht zu erhalten, es wird nur berichtet, dass sie eigen und verschlossen war und harten Leib hatte. Dieser Zustand fortdauerte, bis sie ca. 1 3/4 Jahre später Diarrhöe bekam, welche trotz Behandlung nicht zum Aufhalten gebracht werden konnte, warum sie nach ca. 4 Monaten in der medicinischen Universitätsklinik (B) des königl. Friedrichsspitales wegen *tuberculöser Enteritis* aufgenommen wurde. Ein jüngerer Bruder der Patientin, der niemals rohe Milch genossen haben soll, ist wie eine ältere Schwester gesund.

Die Patientin wurde teils im königl. Friedrichsspitale, teils im Kystspitale bei Refsnäs (für scrophulöse Kinder) im ganzen ca. 10 Monate behandelt und ist am 17 November 1902 gestorben. Während dieses langdauernden Krankenlagers hat sie im wesentlichen nur abdominale Symptome gezeigt. *Die Stethoskopie war fortdauernd normal* und erst in den letzten Tagen vor dem Tode sind Husten und grobe Rasselgeräusche zugetreten.

Bei der Section wurden ausser tuberculöser Peritonitis im Dünndarme 12 grosse und 2 kleinere tuberculöse, gürtelförmige Geschwüre gefunden, ferner enthielt Coecum eine grosse continuirliche Geschwürfläche, welche die ganze Peripherie des Darmes in der Länge von wenigstens 10 cm einnahm. Mehrere Geschwüre waren in fibröser Heilung begriffen, hie und da fanden sich haufsamengrosse, polypöse Excrescensen.

Die Mesenterialdrüsen waren geschwollen, zum Teil im käsigen Zerfall. In den beiden Lungen fanden sich im ganzen ca. 10 stecknadelkopfgrosse, miliäre Tuberceln, sonst nichts von Tuberculose. Die tracheobronchialen Lymphdrüsen und die Drüsen am Hilus der Lunge waren klein, ohne Zeichen der Tuberculose(durch mikroskopische Unter-

suchung bestätigt). In der Leber fanden sich einzelne miliäre Tuberceln, sonst nirgends Zeichen der Tuberculose.

Das Resultat dieser letzten Untersuchungen kann dann im ganzen so zusammengefasst werden : *Bei den Sectionen von 24 tuberculösen Kindern wurde bei einem Kinde anscheinend primäre Darmtuberculose und ferner bei nicht weniger als 4 Kindern unzweifelhaft primäre Darmtuberculose gefunden. Ueber zwei der letztgenannten Fälle liegen Aufklärungen vor, welche entschieden zeigen, dass die Infektion durch Milch zu Stande gekommen ist. Sowohl in diesen zwei Fällen, wie in zwei der übrigen, hatten die Tubercelbazillen eine bedeutende Virulenz für Kälber, wie in ähnlichen von Ravenel, Wollf und Rossel mitgeteilten Fällen.*

Es wird grosse Schwierigkeiten bereiten einen besseren Beweis dafür zu erhalten, dass die Rindertuberculose auf den Mensch durch den Verdauungskanal übertragen werden kann, als den der aus diesen Untersuchungen hervorgeht. Die Forderungen *Koch's* an einen solchen Beweis sind auch als unnötige zu betrachten.

Es ist unberechtigt zu erwarten, dass die Tuberculoseinfection durch Milch ähnlich wie Typhusinfektion Gruppenerkrankungen verursachen können soll; denn die grössere oder kleinere Chronicität der Tuberculose wird dies u. a. verhindern und die Erfahrungen aus der Veterinärpathologie haben ausserdem dargelegt, dass die Ansteckung durch Milch weit davon entfernt ist immer Epidemien hervorrufen zu können.

Als Argument der Verschiedenheit der menschlichen und bovinen Tuberculose hat *Koch* wie bekannt hervorgehoben, dass die Tuberculose des Menschen auf das Rind nicht übertragbar ist, eine Behauptung, welche nicht mehr zu erhalten ist, wie es aus zahlreichen Untersuchungen, die nach dem Londoner-Kongresse publizirt worden sind, hervorgeht. (*Arlding, Bang, Behring, Deetz, Delepine, Fibiger* und *Jensen, Hamilton* und *Young, de Jong, Karlinski, Klebs* und *Rievel, Rossel, Nocard, Orth, Patervon, Prettner, Ravenel, Schottelius, de Schweinitz* und *Schröder, Spronck, Svenson* und *Stenström, Tjaden, Westenhoeffer, Wollf,* u. a.).

Nur ganz einzelne Forscher (wie *Moeller* und *Baumgarten*) haben Resultate erhalten, welche mit *Koch*'s und *Schütz*'s übereinstimmen, während die Impfungen auf das Rind in den meisten Versuchen Tuberculose hervorgerufen haben, sei es dass die Impfungen mit Reinculturen, Organteilen mit Menschentuberculose geimpfter Versuchstiere, mit menschlichem tuberculösem Gewebe oder mit Sputume vorgenommen sind. Die überwiegende Anzahl der Versuche ist durch Einimpfung des Impfmaterials unter der Haut, im Peritoneum, in den Venen, in der Trachea und den Lungen vorgenommen. Durch jedes Verfahren, ebenso wie durch

Fütterung, Einimpfung in das Euter, Testes oder das Auge ist tuberculöse Infektion hervorgerufen worden.

Einimpfungen in die Haut oder in die Muskeln sind nur in ganz vereinzelten Versuchen, welche negatives Resultat ergaben, angewendet.

Uebertragung durch Inhalation ist *Hamilton* und *Young* (1) gelungen.

Die Resultate der obengenannten Untersuchungen zusammenzufassen versursacht einige Schwierigkeiten, da mehrere der vorliegenden Arbeiten keine vollständig detaillirte Aufklärungen geben. Einen grösseren Fehler wird man doch kaum begehen, wenn man hervorhebt, dass die Uebertragung menschlicher Tuberculose auf Kälber, Schweine und Ziegen in über der Hälfte der angestellten Versuche gelungen ist.

Einimpfungen auf *Schafe* sind nur in sehr geringer Anzahl vorgenommen, aber es ist doch erwiesen, dass die menschliche Tuberculose auch auf diese Thiere wie auf Pferde, Esel, Hunde und Affen übertragen werden kann.

Die Untersuchungen in Dänemark sind von *Bang*, *Fibiger* und *Jensen* vorgenommen.

Die Versuche *Bang*'s wurden in der Tuberculoseconferenz in Berlin veröffentlicht. *Bang* hatte in 3 Fällen menschliche Tuberculose intraoculär an Kälbern geimpft. In allen Fällen entwickelte sich eine typische Iristuberculose, die eine chronische Form annahm und sehr wenig Neigung zur weiteren Verbreitung zeigte. Einige der Untersuchungen *Fibigers* und *Jensen*'s (2) sind ebenfalls früher publizirt, hier soll nur eine kurze Uebersicht dieser und der später vorgenommenen Versuche mitgeteilt werden.

Selbstverständlich wurden zu diesen Versuchen nur *sicher* tuberculosefreie Kälber, welche die Tuberculinprobe bestanden hatten oder von tuberculosefreien Rinderbeständen herrührten, benutzt.

Fall 1.

Anscheinend primäre ältere Tuberculose im Pancreas und Dünndarme. 92-jähriger Mann.

Im Pancreas findet sich ein älterer caseöser Abcess, im Dünndarme frische und ältere tuberculöse Geschwüre nebst beginnender Strikturbildung an einer einzelnen

(1) *The Veterinary Journal*, June 1903.

(2) *Berl. klin. Wochenschrift*, 1902, N° 38.

Stelle. Keine sichere Symptome der Tuberculose in den Lungen und den tracheobronchialen Lymphdrüsen. Caseopurulente Tuberculose der Mesenterialdrüsen. — *Subcut.* Einimpfung an der linken Halsseite eines *Kalbes* mit dünner Aufschlemmung einer zerquetschten Mesenterialdrüse. *Das Kalb nach ca. 3 Monaten getötet.* — *Negatives Resultat Kein Zeichen der Tuberculose.*

Fall 2 (1).

Vermeintliche primäre Darmtuberculose von sehr chronischer Dauer. 42-jähriges Weib.

Im Coecum, Colon und Rectum tuberculöse Ulcera. Coecum und der Anfang des Colon ascendens sind in der Ausdehnung von 31 cm. zu einer bindegewebeartigen Röhre mit Ulcera und polypösen Excrescenzen umgebildet. In der r. Lunge und in zwei Bronchialdrüsen minimale verkalkte und verkäste Foci. Die Mesenterialdrüse stark käsig und geschwollen.

Intrapleurale Impfung eines *Kalbes* mit dünner Aufschlemmung einer zerquetschten Mesenterialdrüse.

Das Kalb nach ca. 6 Monaten getötet. Section des Kalbes : In der Lunge, der Impfstelle correspondirend, 2 miliäre Knötchen. An der Pleura pulm. wenige frische *Perlknoten*. Eine einzige ähnliche Neubildung an Pleura cost.

Fall 3.

Primäre Intestinaltuberculose. 12-jähriges Mädchen. Dauer wenigstens 3 Jahre.

Ulceröse Tuberculose im Ventrikel, Dünndarme und Coecum. Die mesenterialen und retroperitonealen käsigen und verkalkten Lymphdrüsen sind kolossal geschwollen, eine kindskopfgrosse Geschwulst bildend, die sich längs der Aorta in den mediastinalen und bronchialen, stark caseösen, z. T. verkalkten Lymphdrüsen fortsetzt. In den Lungen nur vereinzelte miliäre Tuberceln nebst kleineren Foci von den Bronchialdrüsen ausgehend und diese umgebend. Auch die Cervicaldrüsen suid stark tuberculös verändert. Amyloidosis. — *Subcut. Impfung* an der r. Halsseite eines *Kalbes* mit Aufschlemmung einer Mesenterialdrüse.

Das Kalb nach ca. 4 Monaten getötet. Section des Kalbes : Verkäsung und Verkalkung der geschwollenen Bauchdrüse und einzelner Cervicaldrüsen.

(1) *Berl. klin. Woch.*, 1902, N° 38 (Falle I).

Fall 4 (1).

Vermeintliche primäre Intestinaltuberculose : 25-jähriges Weib.

Die Krankheit ist vor 14 Jahren mit Adenitis der Cervicaldrüsen begonnen, in den letzten 2 Jahren sind peritonitische Symptome entwickelt, während Lungensymptome nur in der späteren Periode des Krankenlagers vorhanden gewesen sind. *Section :* Peritonitis tub. 14 cm. lange fibröse Strictur in Coecum und Colon ascend. Im Dünndarme tuberculöse Ulcera. Tub. der abdominalen Lymphdrüsen. In den Lungen einzelne pneumonische Foci und ein paar wallnussgrosse Cavernen. Tub. der Cervicaldrüsen. Miliäre Tub. der Leber, Milz und Nieren.

Intrapr. Impfung eines *Kalbes* mit Aufschlemmung der Milz eines Meerschweinchens, das mit Mesenterialdrüse der Patientin geimpft worden war.

Das Kalb wurde nach ca. 3 Monaten getötet. Section des Kalbes : Im Peritoneum *Perlsucht* und zerstreute Miliärtuberceln.

—

Fall 5 (2).

Vermeintliche primäre Tuberculose der Tonsillen und des Darmes. 6-jähriger Knabe. Krankheitsdauer : ca 3 Jahre.

Section : Chronische und akute Tub. der Tonsillen. Tuberculöse Geschwüre und fibröse Stricturen im Darmkanal. Käsige Tuberculose der cervicalen und mesenterialen Lymphdrüsen. Ausgebreitete Miliärtuberculose. In den Lungen ausser miliären Tubercel ein einzelner erbsengrosser käsiger Focus.

Intraper. Impfung eines *Kalbes* mit Aufschlemmung der Milz eines Meerschweinchens, welches mit einer Mesenterialdrüse des Patienten geimpft worden war. *Das Kalb wurde nach ca. 3 Monaten getötet. Section des Kalbes :* Ausgebreitete *Perlsucht* in der Bauchhöhle.

—

Fall 6.

Primäre Darmtuberculose. 7-jähriges Mädchen. Krankheitsdauer ca. 2 Jahre. Wahrscheinliche Milchinfektion (im obigen Texte besprochen).

Der Sectionsbericht ist oben mitgeteilt. Subcut. Impfung am Buge eines Kalbes mit Aufschlemmung der Milz eines Meerschweinchens, welches mit einer Mesenterialdrüse der Patientin geimpft worden war. Das Kalb wurde nach ca.

(1) *Berl. klin. Woch.*, 1902, N° 38 (Falle II).
(2) *Berl. klin. Woch.*, 1902, N° 38 (Falle III).

3 Monaten getötet. — *Section des Kalbes :* An der Impfstelle eine 12 cm. lange, 7 cm. breite caseöse und verkalkte tub. Infiltration. Eine naheliegende Lymphdrüse sehr stark caseös verändert und z. T. verkalkt. Die Bugdrüsen, cervicalen, bronchialen, mediasterialen Drüsen sind wie die Drüsen an apert. sup. thoracis caseös verändert. Miliäre Tub. der Lungen, Leber, Milz und Nieren. Ausgesprochene *Perlsucht* der beiden Pleuræ.

—

Fall 7 ([1]).

Primäre Darmtuberculose. 1 $^{7}/_{12}$-jähriges Mädchen. Wahrscheinliche Milchinfektion (im obigen Texte besprochen).

Tub. Geschwüre und eine fibröse Strictur im Dünndarm. Tub. Peritonitis mit sekundärer Tub. der inneren Genitalia. Die Mesenterialdrüsen verkäst. In den Lungen und den tracheobronchialen Lymphdrüsen keine Symptome von Tuberculose. — *Subcut. Impfung* an der r. Halsseite eines *Kalbes* mit Aufschlemmung einer käsigen Mesenterialdrüse.

Das Kalb wurde nach c. 3 Monaten getötet. Section des Kalbes : Bedeutende tub. Infiltration an der Impfstelle, die naheliegenden Lymphdrüsen verkalkt und käsig degenerirt. Miliärtuberculose der Lungen, Milz, Leber und Nieren. Beginnende *Perlsucht.*

—

Fall 8 ([2]).

Primäre Darmtuberculose. 4 Monate alter Knabe.

Zahlreiche tub. Geschwüre im Dünndarm und Colon. Käsige Degeneration der Mesenterialdrüsen. In den Lungen nur kleine miliäre Tuberceln. Die Bronchialdrüsen sind nicht tuberculös verändert.

Subcut. Impfung 2 Kälber (*A* und *B*) mit der Aufschlemmung einer Mesenterialdrüse. *Die Kälber sind nach c. 10 Tagen gestorben. Section der Kälber A und B :* septische Pneumonieen. An den Impfstellen sehr bedeutende käsige Infiltration. Tuberculose der naheliegenden Lymphdrüsen.

Subcut. Impfung eines Kalbes (*C*) mit der Aufschlemmung einer käsigen Lymphdrüse von dem Kalbe A. Das Kalb C wurde nach ca. 2 Monaten im sterbenden Zustande geschlachtet. *Section des Kalbes C :* Sehr bedeutende tuberculöse käsige necrotische Infiltration der Impfstelle und der naheliegenden Lymphdrüsen. Bedeutende Miliärtuberculose in den Organen. Frische *Perlsucht.*

Subcut. Impfung einer Kuh D mit der Aufschlemmung einer käsigen Lymphdrüse vom Kalbe *B.* Die Kuh wurde nach ca. 3 $^{1}/_{2}$ Monaten getötet.

(1) *Berl. klin. Woch.*, 1902, N° 38 (Fall IV).
(2) *Berl. klin. Woch.*, 1902, N° 38 (Fall V).

Section der Kuh D : Bedeutende tuberculöse Infiltration der Impfstelle und der naheliegenden Lymphdrüsen. Miliäre Tuberculose der Leber und der Lungen.

Subkut. Impfung am Buge eines Kalbes (*E*) mit 1/2 cbxm. physiologischer Kochsalzlösung, worin eine Platinöse 2ter Generation einer auf Ascitesagar von einer Lymphdrüse des Kalbes C angelegter Tubercelbazillenreinkultur aufgeschlemmt worden ist.

Das Kalb wurde nach ca. *4 Monaten* getötet. *Section des Kalbes E :* Bedeutende caseopurulente und verkalkte tuberculöse Infiltration der Impfstelle und der naheliegenden Lymphdrüsen. Tuberculose der tracheobronchialen und mesenterialen Lymphdrüsen. Miliäre Tuberculose der Lungen und der Milz. Tuberculose Neubildungen am Oment.

Fall 9.

Sehr ausgebreitete und heftige Tuberculose im Darmkanal, anscheinend ältere z. T. ausgeheilte Lungentuberculose. 49-jähriger Mann.

Zehn sehr grosse und bazillenreiche Geschwüre im Dünndarme und Colon nebst zahlreichen kleineren. Die Mesenterialdrüsen in caseopurulentem Zerfall. In den Lungen einzelne kleinere fibrocaseöse Foci. Die Bronchialdrüsen z. T. verkalkt.

Subcut. Impfung an der linken Halsseite eines *Kalbes* mit der Aufschlemmung einer Mesenterialdrüse. *Das Kalb wurde nach ca.* 5 1/2 *Monaten getötet.*

Section des Kalbes : Die Impfstelle natürlich (ca. 1 Monat nach der Impfung hat sich hier ein Abszess geöffnet). Die l. Bauchdrüse und die Achseldrüsen geschwollen, die Drüsen an apert. sup. thoracis gleich wie die mediastinalen und bronchialen Drüsen geschwollen und käsig degenerirt.

Miliäre Tuberculose der Lungen, Leber, Milz und Nieren. *Starke Perlsucht* der l. Pleura, weiniger ausgesprochene der r. Tuberculose des Pericardiums, des Omentes und einzelner Mesenterialdrüsen. Im Dünndarme ein kleines Geschwür.

—

Fall 10.

Lungen und Darmtuberculose. 3 1/2-jähriges Mädchen. Wahrscheinlich im Elternhause infizirt (der Vater is Phthisiker).

Aeltere und jüngere tuberculose Foci in den Lungen. Sehr starke Darmtuberculose. Tuberculose der linken Tonsille. Miliäre Tuberculose der Organe.

Subcut. Impfung eines Kalbes mit der Aufschlemmung tuberculöser Leber eines Meerschweinchens, welches mit einer Mesenterialdrüse der Patientin geimpft worden war. Das Kalb wurde nach c. 3 3/4 Monaten getötet.

Section des Kalbes : An der Impfstelle mehrere tuberculöse Abszesse mit zahl-

reichen Tubercelbazillen. Käsige und verkalkte Tuberculose einzelner naheliegender Lymphdrüsen.

Wie es aus dieser Uebersicht hervorgeht, ergab die Tuberculose in den *10* angeführten Fällen *Avirulenz für Kälber in 1 Falle* (N° 1), äusserst schwache oder schwache Virulenz in *4 Fällen* (N° 2, 3, 4 und 10);

Bedeutende oder sehr bedeutende Virulenz in *5 Fällen* (N° 5, 6, 7, 8 und 9).

Unter den 5 Fällen, in denen die Tubercelbazillen eine bedeutende Virulenz für Kälber hatten, finden sich 4 Fälle primärer oder anscheinend primärer Darmtuberculose (N° 5, 6, 7 und 8), *und zwei dieser Fälle sind wie oben besprochen mit Wahrscheinlichkeit durch Milchinfektion hervorgerufen.*

Betrachtet man das Gesamtresultat der Arbeiten der verschiedenen Forscher, so ergiebt es sich, dass die durch Einimpfung auf Kälber hervorgerufene Tuberculose sich in den meisten Versuchen auf das Organ oder die Lokalität begrenzt hat, wo die Einimpfung stattgefunden hatte und übrigens nur die correspondirenden Lymphdrüsen, manchmal gleichzeitig einzelne andere Organe ergriffen hat. Nur in einer geringeren Anzahl Versuche wurden sehr ausgebreitete tuberculöse Veränderungen oder universelle tuberculöse Infektion hervorgerufen. Durch diese Untersuchungen (*Ravenel*, *Wollf*, *Fibiger* und *Jensen*, *de Jong*, *Spronck*, *Rossel*) wurde nachgewiesen, dass tuberculöses Material vom Menschen ebenso wie Reinkulturen der menschlichen Tubercelbazillen eine äusserst hohe Virulenz für das Rind bezitzen und bei diesem Tuberculoseformen hervorrufen kann, welche in rapider Entwicklung und Tendenz zu universeller Infektion nicht hinter der Tuberculose, welche durch Einimpfung von Rindertuberculose hervorgerufen wird, zurücksteht.

Mehrere Versuchsreihen ergaben ausserdem, dass die Einimpfung der Menschentuberculose auf Rinder tuberculöse Veranderungen mit den für *Perlsucht* typischen Erscheinungen hervorrufen kann, so wie es bei nicht weniger als 6 der hier mitgeteilten 10 Versuche der Fall war (N° 2, 4,5, 6, 7 und 9).

Die Resultate der vorliegenden Arbeiten lassen sich dann derart zusammenfassen. *Die Uebertragung der Tuberculose vom Menschen auf das Rind verursacht häufig keine Schwierigkeit. Tubercelbazillen vom Menschen sind öfters in geringerem Grade virulent für Rinder als Rindertubercelbazillen, können aber in gewissen Fällen eine ebenso hohe Virulenz für Rinder besitzen wie stark virulente Rindertubercelbazillen. Rindertuber-*

celbazillen bezitzen beim Verimpfen zuweilen nur schwache Virulenz für Rinder.

Tuberkelbazillen können dann für Rinder sowohl stark als schwach virulent sein, gleichviel ob sie von Rinder-oder Menschentuberculose stammen und es existiert demnach kein principieller Virulenzunterschied sondern nur ein rein quantitativer. Die Virulenz lässt sich ausserdem experimentell beeinflussen, wie es von *Ravenel* und *Behring* nachgewiesen ist, welchen es gelang ursprünglich schwach virulente Menschentubercelbazillen hohe Virulenz für Kälber mittels Passage der Kulturen durch Kälber oder Ziegen beizubringen.

Zwei Mikroben als verschiedenartig wegen eines Virulenzunterschiedes wie der hier besprochene zu trennen ist nicht möglich. Man würde natürlich einem derartigen Unterschiede grössere Bedeutung beimessen können wenn derselbe konstant von morphologischen und kulturellen Verschiedenheiten begleitet wäre. Solche sind bekanntlich von *Smith* geschildert. *Ravenel* und *Moeller* machten ähnliche Beobachtungen. *Karlinski* hat dahingegen nur einen Unterschied in der Geschwindigkeit des Wachstums nachweisen können, und die Variationen im Aussehen können nach *de Schweinitz* und *Schröder* auf die Art des Nährsubstrates zurückzuführen sein. Nach *de Jong* sind die Unterschiede inkonstant und *Behring* spricht denselben ebenfalls jeden bedeutungsvollen Werth ab. Wie schon früher ausgesprochen (*Arloing*, *Hüeppe*, *Wollf*, *de Jong*, *Hamilton* und *Young* u. a), muss es dann hervorgehoben werden, dass :

Rinder- und Menschentuberkelbacillen nicht als besondere Formen, weder betreffs der Unterschiede in der Virulenz noch betreffs der Morphologie und der Art des Wachstums zu trennen sind. Die gegenseitigen Abweichungen, die nachgewiesen werden können, sind, so weit es sich im Augenblick ersehen lässt, nur als variable Raceeigentümlichkeiten aufzufassen welche durch Schmarotzen der Bacillen beim Menschen resp. Rinde entwickelt werden können.

LEITSÄTZE.

1. Menschentuberculose kann auf das Rind und Rindertuberculose auf den Menschen übertragen werden.

2. Die Tuberkelbacillen des Rindes sind öfters virulenter für das Rind als die Tuberkelbacillen des Menschen.

3. Tuberkelbacillen vom Menschen können eine ebenso starke Virulenz für das Rind wie stark virulente Tuberkelbacillen vom Rinde besitzen.

4. Rinder- und Menschentuberkelbacillen können nicht als besondere Formen, weder betreffs der Unterschiede in der Virulenz noch betreffs der Morphologie und der Art des Wachstums getrennt werden. Die gegenseitigen Abweichungen, die nachgewiesen werden können, sind, soweit es sich ein Augenblick ersehen lässt, nur als variable Raceeigentümlichkeiten aufzufassen, welche durch Schmarotzen der Bacillen beim Menschen resp. Rinde entwickelt werden können.

5. Dass Rindertuberculose auf den Menschen durch den Verdauungskanal übertragen werden kann lässt sich nicht bezweifeln. Es liegen Untersuchungen vor (u. a. die hier mitgeteilte), welche ergeben, dass primäre Intestinaltuberculose nicht überall ein seltenes Leiden ist und es ist wahrscheinlich, dass die Tuberculose häufiger durch den Verdauungskanal übertragen wird, als es sich durch Sektionsuntersuchungen nachweisen lässt. Es ist sowohl in älteren wie in neueren (*Fibiger und Jensen*) Untersuchungen gelungen, Fälle primärer Darmtuberculose nachzuweisen, in denen die Infektion mit grösster Wahrscheinlichkeit auf Ansteckung durch Milch zurückzuführen ist.

6. Fleisch- und Milchkontrolle sind als prophylaktische Vorsichtsmassregeln gegen die Uebertragung der Tuberculose auf den Menschen durch tuberculöse Nahrungsmittel absolut notwendig.

CONCLUSIONS.

1° La tuberculose bovine est transmissible à l'homme; la tuberculose humaine est transmissible au bétail;

2° Les bacilles de la tuberculose bovine sont souvent plus virulents pour le bétail que les bacilles tuberculeux de l'homme;

3° Les bacilles tuberculeux de l'homme peuvent posséder une virulence aussi grande pour le bétail que des bacilles tuberculeux bovins très virulents;

4° Le bacille de la tuberculose humaine et celui de la tuberculose bovine ne doivent pas être considérés comme des formes différentes, en ce qui concerne leur virulence, leur morphologie ou leur mode de croissance. Les variations qu'ils présentent doivent être considérées — pour autant qu'on puisse en juger actuellement — comme des variations de race dues au parasitisme du bacille, tantôt chez l'homme, tantôt chez le bétail;

5° On ne peut nier que la tuberculose bovine soit transmissible à l'homme par le tube digestif. Des observations (celles entre autres qui

sont rapportées dans ce travail) démontrent que la tuberculose intestinale primaire n'est pas partout une affection rare. Il est probable que la tuberculose est transmise par le tube digestif plus souvent qu'on ne le croit d'après les autopsies. On a pu, il y a quelque temps déjà, et récemment encore (Fibiger et Jensen), démontrer des cas de tuberculose intestinale primaire, dans lesquels l'infection avait très probablement pour cause l'ingestion de lait tuberculeux ;

6° Le contrôle de la viande et du lait constituent des mesures prophylactiques absolument indispensables pour empêcher la contamination de l'homme par les aliments tuberculeux.

P. W. — 10638.

A la demande d'un grand nombre de rapporteurs et adhérents, le Comité d'organisation a décidé de faire la distribution des rapports au fur et à mesure de leur publication.

Il a l'honneur d'attirer votre attention sur les points suivants :

1° Les rapports, qui sont distribués en vue de permettre aux membres de suivre les débats avec fruit, **ne sont pas destinés à la publicité avant l'ouverture des débats**;

2° Le tirage étant fait à un nombre limité d'exemplaires, **il n'en sera pas distribué de doubles aux membres du Congrès**.

Ceux-ci sont donc priés de les conserver pour les faire relier en volume, avec le compte rendu et dans un ordre que le Comité aura soin de leur faire connaître par une table.

10327

INTRODUCTION.

Il y a deux ans à peine, cette question soumise à nos délibérations eût paru plus ou moins oiseuse : l'identité spécifique de la tuberculose chez les différentes espèces animales et chez l'homme était, en effet, presque unanimement considérée comme un dogme.

Mais si tout le monde savant, à part quelques rares exceptions, acceptait une tuberculose commune aux mammifères, une réserve semblait devoir être faite vis-à-vis de la tuberculose des oiseaux, et surtout vis-à-vis de la tuberculose plus récemment étudiée chez les animaux à sang froid (Bataillon, Dubard et Terre).

Cette opinion générale reposait sur des bases scientifiques, en apparence inébranlables, remontant aux premières expériences de Villemin, Chauveau, Klebs, Gerlach, Bollinger, etc., et définitivement confirmées par la mémorable découverte de Koch.

A partir de 1882, en démontrant l'existence chez l'homme et chez les animaux tuberculeux d'un bacille identique par ses caractères morphologiques, par ses cultures et par sa virulence pour le cobaye et le lapin, l'illustre bactériologiste, triomphant des dernières résistances des anatomo-pathologistes de l'école de Virchow, établissait d'une manière péremptoire l'unicité de la tuberculose, tout au moins chez les mammifères.

Or, par un étrange retour des choses, cette thèse primordiale est aujourd'hui révoquée en doute ou plutôt combattue par Koch lui-même, mais, cette fois, sans rallier à son opinion la grande majorité de ses anciens disciples qui s'élèvent plutôt contre la doctrine nouvelle.

Cependant, hâtons-nous d'ajouter que cette doctrine n'est pas, en réalité, tout à fait neuve ni personnelle à Koch. Celui-ci a eu des précurseurs dans cette voie : en Allemagne, dès 1882, Pütz et plus tard Fränkel, Baumgarten et Gaiser ont émis des réserves sur l'identité des tuberculoses humaine et animale; mais c'est en Amérique surtout que l'opposition s'est manifestée dans les travaux de Th. Smith (1896), de Frothingham (1897) et de Dinwiddie (1899). Toutefois, la conception dualiste n'a pris de véritable importance que par l'appui de la grande autorité du savant professeur de Berlin.

En 1884, dans son remarquable mémoire sur la tuberculose, Koch formulait déjà, comme une hypothèse que l'avenir devait contrôler, l'idée que peut-être le bacille de la tuberculose humaine n'était pas le même que celui de la pommelière; il posait la question simplement, tout en concluant à la nécessité de mesures préventives vis-à-vis des animaux tuberculeux, quelque minime que pût être le danger auquel l'homme se trouvait exposé de leur part.

* * *

Les choses en étaient là, lorsque, au Congrès tenu à Londres, en juillet 1901, Koch fit sa communication sensationnelle, aussi inattendue que subversive par son originalité et par sa hardiesse.

Pour établir d'une manière plus solide les rapports d'analogie ou de dissemblance qu'offrent entre eux les bacilles de la tuberculose de l'homme et de la tuberculose des animaux, le savant bactériologiste s'était adressé à l'épreuve de leur virulence respective vis-à-vis du bœuf, du porc, de la chèvre, du mouton, de l'âne, etc.

Dans ses nombreuses expériences entreprises depuis deux ans, avec la collaboration du professeur Schütz, de Berlin, il n'était pas parvenu à transmettre la tuberculose humaine aux bovidés, alors qu'il avait toujours réussi à infecter ceux-ci en partant de la tuberculose du bœuf.

S'appuyant sur ces faits, et d'autre part sur l'absence d'un seul cas irréfutable, selon lui, d'infection de l'homme par le virus bovin, Koch formulait les deux conclusions catégoriques suivantes :

1° *La tuberculose humaine diffère de la tuberculose bovine et ne peut être transmise au bétail;*

2° *La transmission à l'homme de la tuberculose du bétail par le lait ou la viande est à peine plus fréquente que la tuberculose héréditaire; par conséquent, il n'est pas nécessaire de prendre aucune mesure contre elle.*

On conçoit l'émotion produite par une semblable déclaration faite solennellement, en plein Congrès d'hygiène, par le savant le plus autorisé en matière de tuberculose.

Les congressistes, bien que pris à l'improviste, opposèrent immédiatement les objections les plus sérieuses au principe même de la thèse de Koch, et apportèrent des faits contradictoires puisés dans le domaine expérimental autant que dans l'observation clinique. Quant à la consécration pratique, si grosse de conséquences hygiéniques qui en avait été déduite, elle fut accueillie avec les plus expresses réserves et alla jusqu'à soulever de véritables protestations.

Chacun, en effet, trouvait sa responsabilité engagée par la suppression des mesures prophylactiques si difficilement édifiées bien que reconnues indispensables; c'est pourquoi le Congrès se prononça pour leur maintien intégral, aussi longtemps que la preuve ne serait pas fournie de l'innocuité de la tuberculose du bétail pour l'homme.

Et, de fait, cette preuve, les expériences de Koch et Schütz ne l'avaient pas donnée, car en admettant même la démonstration de la non-réceptivité du bœuf pour la tuberculose humaine — chose déjà dénoncée antérieurement — la réciproque invoquée par les éminents professeurs de Berlin, n'en dérive pas nécessairement. C'est une induction au sujet de laquelle on peut montrer quelque défiance, d'autant plus que le virus tuberculeux du bœuf s'est affirmé plus virulent que celui de l'homme, pour tous les mammifères, y compris le singe, sur lesquels l'essai en a été fait. Il est au moins logique de croire que l'homme ne constitue pas la seule exception à cette règle générale et que, pour lui également, les bacilles bovins sont aussi dangereux, sinon davantage, que les siens propres.

Comme on le voit, la lumière n'était pas faite, après ce premier débat soulevé par Koch.

Sa communication eut un tel retentissement que jamais peut-être un sujet n'a tant préoccupé les savants et le public que la question de la tuberculose, et produit d'une façon aussi intense autant de recherches, d'expériences et de discussions.

C'est avec une activité fiévreuse que les spécialistes de tous les pays se sont mis à l'œuvre pour apporter avec la solution de ce problème troublant, un apaisement à l'inquiétude générale et à la conscience des savants ainsi qu'à celle des autorités responsables.

Le doute qu'avait suscité dans les esprits la thèse du maître, devint une insurmontable obsession qui ne pouvait persister.

Aussi, depuis lors, l'étiologie comparée de la tuberculose forme-t-elle la question dominante de l'ordre du jour, et il en sera ainsi aussi longtemps qu'elle ne sera pas rigoureusement tranchée, chose qui ne paraît pas encore prochaine, tant les exigences de la science moderne sont grandes, et tant le sujet du litige soulève de points à contrôler.

C'est qu'en réalité, il s'agit non seulement de la solution d'un problème de pathologie, de pure doctrine médicale, mais encore et surtout d'une question d'application présentant un intérêt hygiénique et économique des plus considérable.

Au côté scientifique, de principe, s'ajoute, en effet, un élément de responsabilité qui engage à la fois les savants et les pouvoirs publics.

On comprend qu'un sujet d'une portée aussi élevée commande la plus grande réserve, et que les déductions pratiques qui s'y rattachent ne puissent être décidées qu'en parfaite connaissance de cause.

C'est justement cette dernière considération qui a soulevé le plus d'opposition contre la formule abstentionniste à laquelle Koch a conclu, et à laquelle on n'eût pas demandé mieux cependant que de se rallier, puisqu'elle simplifiait singulièrement la lutte contre la tuberculose, en écartant la contamination de l'homme par les animaux tuberculeux. Dès lors, tous les moyens de défense se concentraient entièrement contre l'infection interhumaine, sans plus s'épuiser désormais en efforts inutiles contre un danger chimérique.

En tout cas, si Koch a fait erreur, il n'en aura pas moins rendu un nouveau service à la science, en s'attaquant à une idée généralement reçue, mais non suffisamment démontrée. Car son affirmation a fait naître l'incertitude et a servi ainsi de point de départ à de nouveaux progrès scientifiques; elle a imposé des recherches plus sévères, d'où doit enfin sortir la vérité qui sera la base de mesures prophylactiques mieux comprises et plus systématiquement appliquées.

Au point de vue de l'hygiène cependant, il est à craindre que son conseil si radical n'ait été suivi trop tôt et que, forts de l'opinion du maître, les intéressés à la suppression de toute mesure de protection contre la viande et le lait des bêtes tuberculeuses n'aient cherché à se soustraire aux règlements en vigueur et que les autorités elles-mêmes, comme aussi les particuliers, n'aient montré quelque négligence ou quelque relâchement sous ce rapport.

***

Le Congrès de Londres était à peine terminé que déjà la question de

l'identité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine était reprise, en octobre 1902, à la *Conférence internationale de Berlin*, dont elle a formé l'objet dominant, le « clou », selon l'expression consacrée.

La mise au point de cette question a été savamment établie par Köhler [1], directeur de l'office sanitaire impérial, lequel, dans un rapport des mieux documenté, a fait un parallèle entre la thèse et l'antithèse, mais en laissant la solution en suspens. D'après lui, toute conclusion était prématurée et, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne pouvait pas plus affirmer que nier la dualité de la tuberculose bovine et de la tuberculose humaine.

Nocard et Arloing, au contraire, apportèrent l'appui de leur grande autorité et de leurs recherches personnelles en faveur du principe de l'unité de la tuberculose, avec toutes les conséquences théoriques et pratiques qu'il comporte.

A la formule absolue de Koch, Nocard proposa de substituer celle-ci :

1° Le bœuf est réfractaire à certaines tuberculoses humaines, tandis qu'il est réceptif pour certaines autres;

2° La tuberculose bovine est transmissible à l'homme.

On ne pouvait mieux dire pour concilier à la fois tous les faits négatifs et positifs invoqués de divers côtés par des expérimentateurs également compétents et consciencieux.

Hueppe, Orth, Max Wolff, Bang ont exprimé la même opinion avec faits personnels à l'appui.

Baumgarten, tout en se montrant plutôt partisan de l'unicité, a fait des réserves et a réclamé la sanction du temps et de nouvelles recherches.

Moëller s'est déclaré pour la non-identité des tuberculoses et a basé son affirmation sur les résultats négatifs qu'il avait obtenus chez des veaux dans la nourriture desquels il avait mélangé de grandes quantités de crachats de phtisiques. D'ailleurs, d'après lui, les bacilles humains et bovins diffèrent par leur morphologie et leurs caractères culturaux.

Enfin Koch, ferme et inébranlable dans sa conviction de savant, a repris sa thèse de la dualité, tout en se bornant, d'autre part, à faire la critique des documents produits comme preuves de l'infection de l'homme par le bœuf.

Pour lui, il n'existe pas une seule observation de l'espèce capable de résister à un examen approfondi. Il réprouve en bloc tous les cas d'infection par le lait ou la viande comme manquant de rigueur et il leur oppose des faits négatifs, aussi peu probants, du reste, qui lui sont per-

(1) Köhler, *Deutsche med. Woch.*, n° 45, 1902, p. 801.

sonnels ou qui sont empruntés à d'autres, à Bollinger, à Gœring, à Schottelius, par exemple.

Il est à remarquer que ces documents n'ont que la valeur toute relative des observations cliniques et que, si l'on devait leur accorder une autorité quelconque, les faits positifs, nous semble-t-il, devraient prévaloir sur les faits négatifs, quel que fût le nombre de ceux-ci.

D'après Koch, comme aussi d'après Frænkel (1), si la contamination de l'homme par le lait et la viande était possible, on devrait observer pour la tuberculose — comme pour le typhus, en cas de contagion par le lait, comme aussi pour certaines infections par les viandes —, des infections en foyers épidémiques ou tout au moins un pourcentage considérable de malades parmi les consommateurs. Et les cas sporadiques eux-mêmes devraient être beaucoup plus nombreux, étant donnée la grande consommation journalière de lait virulent, non bouilli ou insuffisamment bouilli, sans compter celle du beurre et des fromages.

D'autre part, les cas observés devraient aussi porter les caractères de l'infection *ab ingestis*, c'est-à-dire des localisations primitives de la tuberculose dans l'intestin — fait plutôt exceptionnel pour Koch —, alors qu'au contraire c'est par le poumon que débute généralement la maladie.

A la vérité, ce raisonnement n'est pas probant. Car, réserve faite du siège de la lésion primaire dans les poumons, on pourrait tout aussi bien l'appliquer à l'infection par inhalation, qui est le mode le plus dangereux et le plus habituel de contagion pour l'homme. Comment se fait-il, en effet, que l'air des hôpitaux et de certaines habitations, bien que chargé de bacilles tuberculeux, ne réalise pas l'infection en masse des personnes qui le respirent en même temps et d'une manière répétée ou continue? Comment se fait-il que, dans des conditions aussi favorables à la contagion, les cas de tuberculose soient également isolés et successifs?

C'est que la transmission de la tuberculose n'est pas tout à fait comparable à celle des maladies épidémiques ordinaires, à évolution aiguë. Pour elle, notamment, l'infection ne se produit souvent que par la répétition de l'offre du virus, soit que le nombre ou la virulence des bacilles fassent défaut, soit que le terrain résiste à leur invasion et à leur pullulation. D'autre part, l'incubation, comme aussi l'évolution de la maladie, sont extrêmement variables : il arrive que des individus contaminés ensemble ne deviennent malades qu'à des intervalles plus ou moins longs, certains d'entre eux même ayant la chance de guérir de bonne heure avant l'apparition des signes cliniques.

(1) FRÆNKEL, *Berl. klin. Woch.*, 1901, n° 38.

En répliquant à ses contradicteurs, Koch a conclu, comme à Londres, que le danger d'infection de l'homme par le bœuf n'étant pas démontré, les mesures de précaution à l'égard de la viande et du lait des bêtes tuberculeuses ne se justifiaient pas.

Pour dire vrai, après la Conférence de Berlin, les partisans et les adversaires de l'unité de la tuberculose humaine et des tuberculoses animales restaient sur leurs positions respectives, avec cette différence que les premiers avaient fortifié leur opinion sur des faits nouveaux de valeur incontestable.

La question n'était pas résolue, mais elle avait mûri ; reste à voir si elle est plus avancée aujourd'hui.

* * *

En la portant à son programme, le *XIe Congrès international d'hygiène et de démographie* l'a dédoublée en ses éléments essentiels pour le travail préparatoire : la *partie doctrinale* est soumise à la section de bactériologie; la *partie pratique*, qui se déduit de la première, est réservée à la section d'hygiène alimentaire, la discussion générale devant avoir lieu en présence des deux sections réunies.

Au point de vue doctrinal, la question telle qu'elle est libellée aujourd'hui, bien que la même au fond, comporte une ampleur plus considérable que dans les discussions antérieures où elle était ramenée à ses deux facteurs fondamentaux : la tuberculose du bœuf et la tuberculose de l'homme. Elle embrasse actuellement tous les animaux domestiques y compris les oiseaux, c'est-à-dire, la totalité du champ de la tuberculose. Il est vrai que presque toute solution applicable à la tuberculose bovine est, par voie de conséquence, également applicable à la tuberculose des autres animaux mammifères qui sont sensés tenir leur maladie du bœuf.

En vue de simplifier ce long chapitre de pathologie comparée, il suffira donc de prendre la pommelière comme type des tuberculoses animales, pour l'envisager dans ses rapports étiologiques avec la tuberculose de l'homme, quitte à réserver une étude spéciale à la tuberculose aviaire, comme offrant une différence notable avec les autres.

C'est ce que nous nous proposons de faire dans le cours de ce rapport, à l'exemple de la plupart des auteurs, sans nous dissimuler toutefois l'insuffisance de nos ressources scientifiques pour l'accomplissement d'un pareil travail qui exigerait des connaissances du ressort de plusieurs spécialités.

Heureusement pour nous, la commission organisatrice du présent Congrès a été bien inspirée en reportant cette lourde tâche sur plusieurs

collaborateurs appelés à se compléter l'un l'autre, selon leurs compétences particulières. Ce sera l'excuse des imperfections et des lacunes inévitables de notre rapport, que nous limiterons à l'étude de la spécificité bactériologique des tuberculoses animales et humaine, sans aborder les déductions pratiques qui en découlent.

Comme nous venons de le faire voir par les lignes qui précèdent, la question, ainsi circonscrite, comporte actuellement deux opinions opposées : la plus ancienne et la plus répandue considère toutes les tuberculoses, chez les mammifères tout au moins, comme des modalités d'une même maladie infectieuse à germe spécifique commun : le bacille de Koch ; l'autre, toute nouvelle, tend à faire de la tuberculose humaine et des tuberculoses animales, de la pommelière notamment, des maladies distinctes produites par des germes n'appartenant pas à une seule et même espèce microbienne, et, par suite, ne pouvant pas, ou que d'une manière très exceptionnelle, servir à l'infection des animaux par l'homme et *vice versa*.

D'après cette dernière conception, nous aurions des tuberculoses et des bacilles tuberculeux différents, comme nous avions déjà des pseudo-tuberculoses et des bacilles pseudo-tuberculeux.

Ces deux opinions partagent les savants en *unicistes* et en *dualistes*, s'appuyant les uns et les autres sur des arguments de nature à faire naître, dès l'abord, l'hésitation et le doute dans les esprits.

La thèse de la dualité, timidement avancée dans le principe, ne tarda pas à s'affirmer d'une manière catégorique, lorsque les expérimentateurs, au lieu de s'adresser uniquement aux inoculations sur le cobaye et le lapin, portèrent leurs recherches sur les grandes espèces animales douées de la réceptivité naturelle à l'égard de la tuberculose.

Mais si on consulte la littérature à ce sujet, on est frappé autant par la diversité que par le nombre et la valeur inégale des documents publiés.

Outre certains articles de pure polémique, on y trouve une quantité énorme d'observations et d'expériences, les unes antérieures, les autres postérieures à la découverte du bacille de Koch, et parmi les faits recueillis, on constate souvent un manque d'homogénéité ou de précision qui leur enlève presque toute valeur quand il s'agit de les grouper et de les comparer afin d'en déduire un enseignement quelque peu positif.

C'est ce défaut de concordance qui explique en grande partie les difficultés que l'on rencontre pour dresser le bilan des deux opinions en présence. La chose est fort regrettable.

La sous-commission chargée par le gouvernement allemand d'établir les corrélations entre la tuberculose humaine et la tuberculose bovine, s'est trouvée dans le même embarras, et, pour assurer dans l'avenir des

éléments d'appréciation comparables, elle vient de conseiller un plan uniforme pour les expériences nouvelles, qui se feraient désormais, dans tous les pays, suivant les mêmes méthodes, sur les mêmes animaux et avec les mêmes matériaux.

On ne peut qu'applaudir à cette proposition, encore que parmi les méthodes expérimentales préconisées, celle de l'inhalation ne nous semble pas exempte de danger pour les opérateurs, ni réalisable partout.

Dans la revue analytique et critique qui va suivre, nous allons nous efforcer de réunir les principaux éléments invoqués de part et d'autre, pour ou contre l'identité des bacilles tuberculeux de l'homme et des animaux domestiques.

Et, pour rester conforme à la méthode générale de la détermination des espèces microbiennes, nous les grouperons sous deux chefs comprenant : 1° *les caractères bactériologiques* et 2° *les caractères pathogéniques* des divers spécimens de bacilles tuberculeux.

Nous traiterons à part de la tuberculose aviaire et, avant de formuler nos conclusions, nous donnerons le compte rendu de nos expériences personnelles.

Ainsi conçu, notre travail comprendra :

PREMIÈRE PARTIE. — Caractères bactériologiques : morphologie; cultures; propriétés bio-chimiques des différents bacilles tuberculeux.

DEUXIÈME PARTIE. — Caractères pathogéniques.

Chapitre I. — *Action comparative des bacilles de l'homme et des autres mammifères domestiques :*

a) Sur les petits animaux de laboratoire;
b) Sur les grands herbivores domestiques;
c) Sur le singe.

Chapitre II. — *Action sur l'homme des bacilles tuberculeux des animaux :*

1° Infection par les plaies;
2° Infection par l'alimentation :
a) Fréquence des lesions du tube digestif;
b) Observations cliniques.

Chapitre III. — *Anatomie pathologique comparée de la tuberculose chez les différents animaux et chez l'homme.*

Chapitre IV. — *Morbidité tuberculeuse dans les différentes espèces animales et dans l'espèce humaine.*

Chapitre V. — *Rapports de la tuberculose aviaire avec la tuberculose des mammifères.*

Chapitre VI. — *Expériences personnelles.*

Conclusions générales.

La valeur respective de ces éléments d'appréciation est fort inégale, car si la propriété infectante est le facteur principal, essentiel même, et si les caractères morphologiques et culturaux viennent en second ordre, il n'en est pas moins vrai qu'aucun d'eux ne possède une valeur absolue, pour la raison que les bacilles tuberculeux auxquels ils s'appliquent, n'offrent pas une fixité constante, ni dans leur forme, ni dans leur culture, ni dans leur virulence, même pour ceux d'une espèce animale déterminée et à plus forte raison pour ceux provenant d'espèces animales différentes. Aussi, ne peut-on établir la différenciation ou l'identification de ces microorganismes sur un seul de leurs caractères, mais seulement sur l'ensemble de leurs propriétés morphologiques et biologiques, plus ou moins changeantes, suivant les conditions variées du milieu inerte ou vivant qui leur a servi d'habitat naturel ou accidentel, passager ou prolongé. Comme nous allons le voir, le bacille tuberculeux, en culture homogène d'Arloing, réalise un bel exemple de ces multiples modifications, et dispense pour le moment de tout autre commentaire.

PREMIÈRE PARTIE.

Caractères bactériologiques des bacilles de la tuberculose de l'homme comparés à ceux de la tuberculose des autres mammifères.

Par leur aspect, leur forme, leurs dimensions et surtout par leur propriété histo-chimique spéciale vis-à-vis des matières colorantes, les bacilles de la tuberculose étaient considérés autrefois comme parfaitement différenciés de tous les autres microorganismes : au point de vue des bactériologistes, c'étaient « de bons microbes ».

Aujourd'hui, ces caractères morphologiques, dans certains cas au moins, ne suffisent plus; car des recherches ultérieures ont montré que le bacille de Koch est assez polymorphe et que, de plus, il n'est pas le seul bacille acido-résistant. A telle enseigne qu'il peut être confondu, dans les recherches microscopiques, avec un assez grand nombre de bacilles étrangers à la tuberculose, mais possédant comme lui l'aptitude à retenir les colorants en présence des acides. Pareille confusion est d'autant plus compréhensible que les bacilles acido-résistants, dont le nombre est déjà considérable, se rencontrent souvent dans les mêmes milieux que le bacille de Koch, par exemple, dans le lait, dans le beurre,

dans le fumier et jusque dans certaines lésions pulmonaires de l'homme et du bœuf.

Aussi, pour distinguer parmi tous les bacilles non décolorables par les acides, le groupe des bacilles dits pseudo-tuberculeux, a-t-on dû s'adresser à leurs propriétés biologiques bien plus qu'à leurs caractères morphologiques reconnus insuffisants.

Contrairement au bacille de Koch, les pseudo-bacilles présentent, en effet, dans leurs cultures, une grande indifférence des milieux, des limites très étendues de température, une croissance rapide, un aspect le plus souvent gras, luisant et chromogène sur milieux solides. Inoculés aux animaux, ils ne sont tuberculigènes que très exceptionnellement et dans certaines conditions seulement, comme, par exemple, sous la protection du beurre qui les met à l'abri de la phagocytose.

Ce que le microscope n'a pu faire pour des espèces microbiennes aussi éloignées, pouvait-il le faire pour les bacilles tuberculeux proprement dits, comparés les uns aux autres, c'est-à-dire pour des microorganismes appartenant sinon à la même espèce, tout au moins à des espèces très voisines?

La généralité des bactériologistes et, parmi eux, les adversaires mêmes de l'unité des tuberculoses humaine et bovine, sont d'avis qu'il n'existe aucune différence morphologique essentielle et constante entre les bacilles tuberculeux d'origines diverses, y compris les bacilles aviaires.

Mais si nous laissons ceux-ci momentanément de côté, pour ne nous occuper que des bacilles propres aux mammifères, nous voyons que tout critérium différentiel en espèces distinctes manque tout aussi bien à leurs cultures qu'à leurs propriétés morphologiques. Et, en effet, les études faites dans cette double direction conduisent inévitablement à l'identification de tous les bacilles tuberculeux des mammifères.

Des différences morphologiques et culturales ont, certes, été constatées par les bactériologistes, mais ces différences n'ont pas été jugées péremptoires pour justifier une division en espèces distinctes. Toutefois, certains spécialistes, comme Th. Smith, Ravenel, Moëller, Vagedes, Dinwiddie, en ont fait plus ou moins état.

Smith [1] est un des premiers qui ait comparé d'une manière systématique les cultures des bacilles du bœuf et de l'homme, et qui ait noté entre elles des caractères distinctifs dignes de remarque.

Ravenel [2] a reconnu également l'exactitude des observations de son compatriote et y a ajouté les siennes propres.

[1] Th. Smith, *Transaction Assoc. Americ. Physicians*, 1896 et 1898.

[2] Ravenel, *The Journal of Comparative Pathol. and Therapeutics*, juin 1902.

D'après eux, le bacille bovin différerait de la grande majorité des bacilles humains, par les particularités suivantes :

1° Le bacille du bœuf est plus difficile à isoler que le bacille humain; il pousse plus difficilement dès le début, même sur sérum; il ne pousse pas d'emblée sur agar glycériné; mais ces difficultés disparaissent dans les réensemencements; il croît plus lentement sur tous les milieux; sur solide et en première culture, ses colonies sont isolées et toujours en couche mince;

2° Le bacille bovin offre une plus grande résistance aux modifications des milieux de culture; sa virulence se conserve plus régulièrement que celle du bacille humain, qui descend parfois au degré de saprophyte; mais la température optima et la température de mort sont les mêmes pour les deux bacilles;

Ces différents caractères biologiques signifieraient que le bacille bovin est, en général, plus parasitique et moins saprophytique que celui de l'homme; ils expliqueraient peut-être aussi la plus grande inégalité de la virulence du bacille humain.

3° Morphologiquement, le bacille bovin en culture sur sérum est uniformément court, trapu et droit; il mesure rarement plus de 2 μ de longueur et souvent moins de 0.8 à 1 μ; dans une première culture, un certain nombre de spécimens paraissent ovalaires, la longueur ne dépassant pas le double de la largeur. Il se colore fortement et d'une manière uniforme par la fuchsine phéniquée, les granulations étant presque toujours absentes dans les bacilles des cultures jeunes et souvent aussi dans les vieilles.

Le bacille humain, au contraire, est, en règle générale, plus long dès la première culture et tend à s'allonger encore dans les cultures secondaires.

Il est ordinairement plus ou moins incurvé et parfois disposé en forme de S; il fixe moins avidement la fuchsine phéniquée, et il présente presque toujours des grains, même lorsqu'on l'examine en culture jeune.

Déjà dans les cultures en milieux glycérinés, liquides ou solides, les caractères morphologiques et culturaux des deux bacilles se rapprochent et se confondent de plus en plus, à mesure que les cultures se succèdent; mais c'est surtout dans les tissus des animaux inoculés que la distinction morphologique tend le plus vite à disparaître.

D'après ce qui précède, ces particularités semblent être en rapport avec la végétabilité inégale des bacilles du bœuf et de l'homme dans les différents milieux.

Moëller (Belzig) (1), qui s'est occupé spécialement de la différenciation

(1) Moëller, *Deutsche med. Woch.*, 1902, n° 40, p. 718.

des bacilles acido-résistants par leurs caractères microscopiques et par leurs cultures, a fait une étude approfondie de cette question. Et, pour ce qui concerne les bacilles bovins et humains, il a conclu à leur séparation pour les raisons suivantes :

Le bacille du bœuf est habituellement plus grêle que celui de l'homme; rarement, il présente, comme celui-ci dans les vieilles cultures, des renflements terminaux en forme de massue.

Le bacille de la pommelière croît toujours lentement et donne une culture sèche, même si la vapeur de condensation coule sur les jeunes colonies; celui de la tuberculose humaine, surtout sur agar glycériné et après plusieurs réensemencements, pousse presque toujours plus vite et souvent donne une culture humide.

L'action activante de la glycérine ne s'observe pas dans les cultures du bacille bovin, tandis qu'elle est considérable pour celles du bacille humain, lequel pousse rapidement et abondamment.

Ces différences bactériologiques ajoutées à leurs différences pathogéniques seraient, d'après Moëller, de nature à rendre très douteuse l'identité des bacilles tuberculeux de l'homme et du bœuf.

Dans nos recherches personnelles, nous avons observé également que le bacille du bœuf s'obtient plus difficilement que celui de l'homme, en première culture, et qu'il pousse plus lentement. Mais nous avons reconnu parfois une grande inégalité de croissance des différents bacilles d'une même semence et dans un même tube : les colonies n'apparaissaient que successivement et à des intervalles plus ou moins longs.

Comme Nocard l'avait déjà signalé, l'isolement du bacille du porc nous a paru offrir des difficultés, car les quelques essais que nous en avons faits, sur pomme de terre, sont restés infructueux. Il en serait de même pour le bacille du mouton que pour celui du bœuf, d'après De Jong [1]. Ce savant a examiné plus de deux cents tubes de culture dans lesquels il a constaté quelques-unes des nuances morphologiques précitées, et encore d'une manière inconstante; il a trouvé aussi que le bacille bovin pousse lentement au départ; mais, à l'œil nu, il lui a été impossible de distinguer les cultures provenant de l'homme de celles provenant du bœuf; les bacilles, dans l'un et l'autre cas, s'accoutument rapidement au milieu et, par des ensemencements successifs, leur croissance devient plus abondante et plus rapide.

Nous avons retrouvé, pour notre part, les différences signalées par Smith quant à la forme et aux dimensions des bacilles de l'homme et du bœuf prélevés dans des cultures sur pomme de terre glycérinée. Nous les

[1] De Jong, *La semaine médicale de Paris*, 15 janvier 1902.

avons recherchées également dans les produits pathologiques et nous avons remarqué, qu'en général, les bacilles humains des crachats ou des lésions tuberculeuses sont plus longs et plus gros que ceux du bœuf et surtout que ceux du porc, qui nous ont paru habituellement les plus grêles et les plus courts. Mais, encore une fois, rien de constant à cet égard. Les plus grandes dimensions que nous ayons vues, c'était dans les tuberculoses rénales de l'homme et du chien, et, pour les bacilles bovins, c'était dans le lait. Au surplus, chez un même sujet, voire dans une même préparation, tous les bacilles étaient loin de répondre à un type uniforme. C'est pourquoi, dans les protocoles de nos expériences, lorsque nous indiquons les caractères des bacilles constatés, nous voulons désigner simplement les formes de la majorité de ceux-ci, en cas de prédominance d'un type déterminé, car la variabilité est fréquente. Or, en poursuivant une même souche bacillaire à travers des individus inoculés en série, nous avons noté tantôt la persistance du type primitif, tantôt sa transformation morphologique, et cela quelquefois sans sortir d'une même espèce animale. Aussi n'attachons-nous à la mention des caractères particuliers des bacilles observés, qu'une signification purement documentaire et sans grande importance.

D'ailleurs, le bacille de la tuberculose n'est pas le seul à présenter des formes variables et plus ou moins stables, suivant les circonstances. Le polymorphisme est un fait banal en bactériologie. On connaît, par exemple, les formes courtes et les formes longues du bacille diphtérique.

En réalité, il existe des différences morphologiques et culturales entre les bacilles tuberculeux de l'homme et des animaux, permettant de les distinguer dans certains cas. Mais, outre qu'elles ne sont pas essentielles, ces différences paraissent plutôt liées à l'organisme d'où les bacilles proviennent qu'aux bacilles eux-mêmes; elles ne sont, du reste, ni constantes, ni persistantes dans une même espèce animale; elles peuvent aussi se rencontrer dans des espèces étrangères. C'est ainsi que sur un total de vingt-huit cultures de souches humaines diverses, Vagedes en a trouvé une ayant les caractères des cultures du bacille bovin; Lartigau croit aussi avoir isolé une culture bovine sur dix-neuf échantillons de bacilles de l'homme.

En citant ces deux exemples, Smith ajoute avoir constaté que certains bacilles humains poussent bien, dès la première culture, sur agar glycériné, alors que d'autres s'y refusent à la manière des bacilles bovins.

Pour donner la mesure de l'importance qu'on peut accorder aux caractères différentiels des cultures, il suffira de rappeler que par des moyens artificiels on a pu obtenir un type sensiblement uniforme pour tous les bacilles indistinctement, y compris les bacilles aviaires. Ceux-ci

sont susceptibles, en effet, de fournir des cultures sèches et plissées comme les bacilles des mammifères, et, inversement, quelques bacilles humains croissent en couche humide et brillante du type gras, vernissé comme les bacilles aviaires.

Il en est ainsi notamment pour tous les bacilles en culture homogène reportés sur milieu solide (J. Nicolas, Arloing et Courmont).

Au surplus, Arloing [1], grâce à un procédé spécial, est parvenu à reproduire sous forme de cultures dites homogènes, les bacilles des mammifères comme ceux des oiseaux. Entre les mains de P. Courmont et Potet [2], la chose a été également possible, mais plus difficile et d'une manière moins stable, pour les bacilles acido-résistants pseudo-tuberculeux.

* * *

Si nous considérons maintenant les caractères *bio-chimiques des cultures*, nous verrons qu'ils ne sont pas non plus en faveur de la thèse dualiste. Et d'abord, toutes les *tuberculines* isolées des cultures humaines ou bovines ont donné des réactions spécifiques semblables chez tous les individus tuberculeux et pour toutes les formes de tuberculose. Il y a accord parfait à ce sujet entre les expérimentateurs. La tuberculine aviaire elle-même ne ferait pas exception, mais d'après De Jong, pour en obtenir un résultat égal, il faudrait l'employer à une dose deux et demie fois supérieure à la tuberculine ordinaire.

Ce qui donne plus de force encore à cet argument, c'est qu'aucune tuberculine ne provoque de fièvre révélatrice chez les cobayes infectés avec des bacilles pseudo-tuberculeux.

Il y a, semble-t-il, dans ce fait, une preuve à la fois pour l'identité des divers bacilles tuberculeux et pour leur séparation plus complète des autres bacilles acido-résistants.

Dans la pratique, c'est la tuberculine humaine qui sert couramment pour le diagnostic précoce de la tuberculose des animaux et du bœuf particulièrement. Mais la tuberculine étant un produit spécifique capable de créer chez les animaux une accoutumance qui s'accroît au fur et à mesure de son usage, il n'est pas sans importance de faire remarquer que les sujets habitués à une tuberculine quelconque, offrent une résistance égale à des doses considérables et même mortelles de tout autre tuberculine étrangère.

Enfin, les cultures atténuées du bacille humain donnent chez les

(1) Arloing, *Académie des sciences de Paris*, 1898.

(2) Courmont et Potet, *Arch. de méd. expérim. et d'anat. path.*, janvier 1903.

bovidés tuberculeux une réaction fébrile identique à celle de la tuberculine, tandis que chez les sujets normaux, cette réaction n'a pas lieu, au moins pour une dose égale. Ce fait démontre l'action spécifique du bacille de la tuberculose de l'homme vis-à-vis de la tuberculose du bœuf, et établit par conséquent une relation étroite entre les deux maladies.

Au point de vue chimique, l'analogie des différents bacilles de la tuberculose paraît ressortir non moins nettement. En effet, par des analyses très minutieuses, Behring ([1]) est parvenu à isoler des liquides de culture comme des bacilles eux-mêmes, parfaitement séparés de toutes substances étrangères, un noyau toxique (*Giftkern*) constant, toujours le même, quelle que soit l'origine des bacilles considérés. Si la chose était confirmée, cette *tuberculo-toxine* ou *tuberculosine*, comme on la nomme, serait l'agent chimique de la spécificité commune à toutes les tuberculines et, par suite, à tous les bacilles, qui, par cela même, seraient identiques dans toutes les espèces animales.

Dans le même ordre d'idées, rentrent aussi les propriétés *agglutinogènes* et *agglutinantes* des différents bacilles tuberculeux, conformément aux travaux d'Arloing et Courmont ([2]) sur la séro-agglutination dans la tuberculose. Toutefois, d'après certains auteurs, cette réaction ne serait rien moins que spécifique, car, inconstante dans les cas de tuberculose confirmée, elle se produit parfois dans d'autres maladies et même chez des sujets bien portants. Koch ([3]), De Nobelle et Beyer ([4]), Beek et Rabinowitsch, Romberg ([5]), Behring, Masius et Beco ([6]), Mœller et même les promoteurs de la méthode ont constaté de ces résultats plus ou moins contradictoires, mais dans des proportions très variables, suivant la technique suivie.

Il faut noter cependant, d'après P. Courmont et Potet ([7]), que les bacilles acido-résistants pseudo-tuberculeux « ne sont pas *agglutinogènes* chez l'animal au même degré que la plupart des cultures homogènes de bacilles de Koch, et ne sont pas agglutinés comme celles-ci ».

([1]) Behring (von), *Beiträge zür experim. Therapie*, 5 Heft, 1903, p. 12.

([2]) Arloing et Courmont, *Compte rendu du Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1898, et *Gazette des hôpitaux*, 1900.

([3]) Koch, *Deutsche med. Woch.*, n° 88, 1901.

([4]) De Nobelle et Beyer, *Société de médecine de Gand*, 3 décembre 1901.

([5]) Romberg, *Münch. med. Woch.*, 1902.

([6]) Masius et Beco, *Académie royale de médecine*, février 1902.

([7]) P. Courmont et Potet, *loc. cit.*

Pour Moëller [1], au contraire, l'agglutination manquerait de spécificité, puisque le sérum des individus sains et des tuberculeux agglutine même les cultures homogènes des pseudo-bacilles et que le sérum des individus immunisés avec ces derniers agglutine les vrais bacilles de la tuberculose.

En présence de ces divergences d'appréciation sur les propriétés agglutinantes du sérum des tuberculeux, nous ne pouvons en faire état pour ou contre l'identité des bacilles de l'homme et du bœuf; nous pouvons cependant remarquer que les cultures homogènes des bacilles humains sont agglutinables à un degré sensiblement égal, indifféremment par le sérum des personnes et des animaux atteints de tuberculose.

Il nous reste une dernière et très importante considération à mettre en relief dans ce débat. Nous voulons parler de l'*immunisation antituberculeuse* chez les bovidés par la méthode de la vaccination, c'est-à-dire, par l'emploi de bacilles tuberculeux plus ou moins atténués de différentes provenances.

Mac Fadeyan [2] a pu obtenir une certaine immunité chez des bêtes bovines par des injections successives de bacilles aviaires et de bacilles de mammifères.

Mais c'est surtout à Behring [3] que l'on doit la paternité d'une méthode pratique d'*immunisation des bovidés contre la pommelière, au moyen de l'injection intra-veineuse d'une culture de bacilles tuberculeux d'origine humaine*. Le savant de Marbourg a démontré, d'autre part, que cette immunisation du bœuf pouvait être réalisée, en principe, indifféremment avec des cultures de provenance humaine ou animale (bovine ou même aviaire), à la fois contre la tuberculose de l'homme et contre la pommelière. Thomassen [4] a également réussi à immuniser des bêtes bovines, en partant de cultures tirées de l'homme. Pearson et Gilliland [5], comme aussi Schweinitz et Schrœder, ont rendu des bœufs réfractaires à la tuberculose humaine et à la tuberculose bovine indifféremment, par des injections intra-veineuses de cultures de crachats.

(1) Moëller, *Deutsche med. woch*, n° 26, 1902.

(2) Mac Fadeyan, *The Journal of comparative pathology and therapeutics*, juin 1901.

(3) Behring (von), *Beitrage zür experim. Therapie*, Heft 5, 1902.

(4) Thomassen, *Recueil de médecine vétérinaire*, 15 janvier 1903.

(5) Pearson et Gilliland, *Journal of comparative med. and veterin. archivs*, novembre 1902.

Conclusion.

Si on compare les caractères morphologiques, culturaux et biochimiques des bacilles tuberculeux de l'homme et des autres mammifères, on doit reconnaître qu'il n'existe entre eux aucune différence essentielle constante, mais que, au contraire, ces bacilles possèdent de nombreux caractères spécifiques communs. Par conséquent, on est inévitablement obligé de conclure à leur identification, faute d'arguments en sens opposé.

Toutefois, comme les caractères bactériologiques des germes en général, et de ceux de la tuberculose en particulier, ne sont que des éléments de second ordre devant céder le pas aux propriétés infectantes, il est nécessaire d'examiner de près l'action pathogénique des bacilles de l'homme et du bœuf, avant de se prononcer définitivement sur leurs liens de parenté.

DEUXIÈME PARTIE.

Caractères pathogéniques des bacilles tuberculeux des différents animaux et de l'homme.

CHAPITRE I.

Action pathogène des bacilles de la tuberculose humaine et de la tuberculose des autres mammifères sur les différentes espèces animales.

Comme caractère fondamental commun, les bacilles tuberculeux de l'homme et des autres mammifères se sont montrés infectants et tuberculigènes pour toutes les espèces animales réceptives, auxquelles ils sont inoculables en série.

Cette action pathogène spécifique paraissait suffisante non seulement pour les distinguer de tous les autres bacilles acido-résistants, mais encore pour les unifier en une seule et même espèce microbienne dite bacille de Koch.

Mais en étudiant les résultats de leur inoculation pratiquée parallèlement sur les divers animaux, on a observé des différences plus ou moins

marquées, mais non constantes, que les uns ont considérées comme des caractères distinctifs, alors que d'autres, plus nombreux, n'y ont voulu voir que des modifications dans la virulence d'un même bacille, ne dépassant pas les limites reconnues par Pasteur et ses disciples chez un grand nombre d'autres microorganismes.

D'autre part, les quelques signes différentiels déjà observés dans la morphologie et les cultures, bien que peu significatifs, comme nous venons de le voir, ne faisaient que fortifier les adversaires de l'unité des bacilles tuberculeux, dans leur opinion séparatiste.

Pour permettre autant que possible de se former une conviction sur ce point controversé, nous allons passer en revue les principaux documents invoqués de part et d'autre, au sujet de l'action comparée des bacilles de l'homme et du bœuf, sur les trois groupes d'animaux suivants :

a) ***Sur les petits animaux dits de laboratoire, tels que le cobaye, le lapin, le chien, le chat;***

b) ***Sur les grands animaux domestiques, tels que le bœuf, le porc, le mouton, la chèvre, le cheval, l'âne;***

c) ***Sur le singe.***

a) *Action comparée des bacilles tuberculeux humains et bovins sur les petits animaux de laboratoire.*

Si l'action tuberculigène des bacilles humains et bovins sur les petits animaux, tels que le cobaye, le lapin, le chien et le chat est unanimement reconnue, il n'en est pas moins vrai que cette action est loin d'être toujours également prononcée.

Cette inégalité de virulence n'avait pas échappé aux premiers expérimentateurs; Villemin avait déjà remarqué que le virus de la pommelière est ordinairement plus actif que celui de la tuberculose humaine.

Aujourd'hui les protagonistes de la dualité des tuberculoses voudraient en faire un argument à l'appui de leur thèse. Voyons jusqu'à quel point cette prétention est fondée.

La différence d'action des bacilles de l'homme et du bœuf est peu marquée sur un animal aussi sensible que le cobaye, lequel représente le réactif de choix pour le diagnostic de la tuberculose des mammifères, mais ne convient guère, précisément à cause de sa grande réceptivité, pour mesurer la virulence d'un échantillon de bacilles tuberculeux comparativement à un autre, et c'est la raison inverse qui a fait adopter le bœuf et le lapin pour cet usage spécial.

Cependant, même pour le cobaye, il a été constaté que les bacill bovins se révèlent comme plus actifs que ceux de l'homme. Smit signale comme preuve de cette supériorité du virus de la *Perlsucht* l caractères suivants : 1° survie moindre des animaux inoculés; 2° exte sion plus grande des lésions; 3° nombre plus considérable de bacill dans celles-ci.

D'après les expériences de Ravenel, la vie moyenne des cobay infectés avec des cultures humaines a été double de celle des cobayes ino culés avec des cultures bovines.

Pour ce qui concerne la gravité des lésions, nous l'avons vérifiée fré quemment et, avec l'habitude, il nous est arrivé de reconnaître tr souvent et avec une quasi certitude, par leur nombre et leurs caractère si tel cobaye avait été infecté avec le virus bovin ou le virus humain. Dan le premier cas, bien que le tableau général des lésions fût conforme a type dit de Villemin, on notait presque constamment la présence 1° d'un très gros boudin épiploïque; 2° de véritables placards ramifié de nécrose caséeuse dans le foie aussi bien que dans la rate, laquelle éta énorme et souvent pourvue de foyers hémorragiques; 3° d'un épan chement séreux dans les plèvres. Tandis que sur les cobayes ayan succombé à la tuberculose humaine, presque toujours les nodosité épiploïques étaient isolées et les foyers nécrosiques, en arabesques, mar quaient dans le foie qui avait généralement un aspect grisâtre et cirrho tique, avec ou sans tubercules visibles. Parfois aussi la rate n'était pa grosse, ni affectée de nécrose. La sérosité pleurale faisait défaut à pe près régulièrement.

Comme on le voit, l'anatomie pathologique de la tuberculose d cobaye ne diffère que dans certains détails, et encore n'est-ce pas dan tous les cas.

Le nombre des bacilles dans les lésions correspondait assez bien l'indication fournie par Smith; de plus, leurs dimensions étaient d'ordi naire moins considérables pour les spécimens issus du bœuf que pou ceux provenant de l'homme.

La virulence de la tuberculose du cheval, du lion et du porc a ét aussi forte, ou à peu près, que celle de la maladie du bœuf. Au poin de vue de l'intensité des lésions, le cheval et le lion ont donné les plu graves que nous ayons jamais vues chez le cobaye.

Quant à la durée de survie, nous l'avons trouvée très variable; elle oscillée entre quinze et deux cents jours; mais la moyenne pour le cobayes bovins a été de quarante-deux jours, pour les cobayes humain de soixante-six et pour les porcins de soixante-dix-huit jours.

Nous n'attachons pas grande importance à ces chiffres, car la durée d

survie a paru dépendre, pour une grande part, du nombre des bacilles inoculés, les matériaux venant du porc étant presque toujours les moins riches. En effet, le même virus porcin, après passage par le singe, dont les lésions renferment beaucoup de bacilles, tuait les cobayes en vingt-cinq jours.

Pour accorder quelque valeur à ce moyen de mesurer la virulence respective des bacilles tuberculeux, il faudrait opérer toujours dans des conditions identiques : avec des cultures également riches, de même âge, inoculées aux mêmes doses, par le même procédé et à des animaux de même résistance. Toutes choses difficiles et même impossibles à réaliser simultanément.

Le virus de la pommelière s'est affirmé encore plus nettement supérieur à celui de la tuberculose de l'homme, dans les expériences sur le lapin, qui est un animal plus résistant que le cobaye, mais, par contre, très inégal et capricieux par lui-même. De sorte que dans l'appréciation des résultats, il faut tenir compte de la différence de susceptibilité individuelle des animaux.

Néanmoins, il ressort des faits recueillis que le bacille du bœuf tue régulièrement le lapin par injection sous-cutanée, alors que le bacille humain n'arrive le plus souvent qu'à l'infecter sans le faire mourir, si ce n'est après de longs mois et encore. Pour tuer le lapin, le virus de l'homme doit être injecté dans le péritoine ou dans les veines. Telle est la règle; mais il y a des exceptions : le bacille humain, qui est très variable dans sa virulence, se montre parfois égal et même supérieur au bacille de la pommelière; alors il tue, comme celui-ci, le lapin auquel on l'inocule sous la peau. C'est sur cette donnée que S. Arloing a établi son critérium pour juger de la virulence d'une forme quelconque de tuberculose chez l'homme : la maladie est maligne, lorsque son virus tue à la fois le cobaye et le lapin inoculés par voie hypodermique; elle est bénigne, quand le cobaye seul succombe. Cette interprétation n'est pas admise par bien des expérimentateurs (Nocard, Gebhart, Wyssokowicz [1], Hirschberger), qui attribuent les différences dans les résultats, au nombre plus ou moins considérable des bacilles inoculés, plutôt qu'au degré de virulence de ceux-ci.

L'examen comparatif de l'action infectante des bacilles humains et bovins pour le chien et le chat, aboutit aux mêmes conclusions que pour le cobaye et le lapin.

Ces carnassiers domestiques prennent indifféremment la tuberculose

(1) Wyssokowicz, *Compte rendu du Congrès international de médecine de Berlin*, 1900, p. 171.

humaine et bovine, tant par contamination accidentelle que par inoculation expérimentale; de plus, la maladie contractée ne diffère pas, quelle qu'en soit la source.

Encore une fois donc, la spécificité des bacilles de l'homme et du bœuf est la même et on ne peut reconnaître dans leurs effets qu'une différence d'ordre purement quantitatif. Or, cette question de plus ou de moins, qui n'a rien d'absolu, d'ailleurs, ne peut servir de base à leur séparation en espèces distinctes; car, au point de vue du principe de la spécificité, le degré de virulence importe peu, pourvu que celle-ci soit identique. Il n'en résulte pas moins que l'action infectante du virus bovin s'est révélée pour les petits animaux, comme habituellement supérieure à celle du virus humain, et cette propriété, nous allons la voir se confirmer et s'accentuer encore dans les expériences sur la plupart des grands animaux domestiques.

b) *Action comparée des bacilles tuberculeux de l'homme et du bœuf sur les grands herbivores domestiques.*

Nous touchons ici à la partie la plus importante des documents relatifs à l'objet en discussion. En effet, l'étude de l'action comparée des bacilles de la tuberculose humaine et de la pommelière sur les grands animaux, le bœuf, le porc, la chèvre, le mouton, le cheval, l'âne, etc., est presque exclusivement expérimentale, et c'est sur elle surtout que les adversaires de l'unité spécifique des tuberculoses ont étayé la thèse nouvelle de la dualité.

Dans l'analyse critique qui va suivre, nous avons résumé les principales expériences invoquées de part et d'autre, en commençant par celles qui ont plutôt un caractère négatif par rapport aux idées généralement reçues jusqu'aujourd'hui.

Après cet exposé des faits, nous verrons comment il est possible de les interpréter et quelles conclusions il faut en dégager.

Dans l'ordre chronologique, le professeur Pütz [1], de Halle, figure parmi les plus anciens adversaires de la thèse uniciste. Il l'a combattue dès 1872, en invoquant l'observation clinique. Plus tard, il a fait appel à la méthode expérimentale pour justifier son opposition isolée pour ainsi dire à cette époque. Pütz a opéré d'abord sur trois veaux avec des produits tuberculeux humains qu'il a administrés avec les aliments, par

[1] Pütz, *Tageblatt der Naturforscherversammlung*, p. 219, 1882 et *Münch. med. Woch.*, n° 15, 1893.

injection hypodermique ou intra-péritonéale, sans obtenir l'infection. Il a réussi cependant à tuberculiser un cheval.

Dans une seconde série d'expériences sur deux veaux, les résultats furent également négatifs, même après une injection dans le tissu pulmonaire d'une culture de bacilles venant de l'homme.

Mais un des premiers et principaux initiateurs de la théorie de la dualité est assurément Th. Smith [1].

Ce savant a constaté non seulement des différences morphologiques et culturales entre les bacilles de l'homme et ceux du bœuf, mais il a relevé des différences plus importantes dans leur virulence respective, pour les grands animaux notamment. D'après ce qu'il a observé, les bacilles bovins sont plus actifs et plus uniformes : ils tuent constamment le lapin et infectent régulièrement le bœuf, le porc, le mouton et tous les autres mammifères auxquels on les a inoculés. Les bacilles humains ont une virulence moindre et beaucoup plus variable : la plupart ne tuent pas le lapin; aucun d'eux n'arrive à produire autre chose, chez les bovidés, que des lésions locales avec ou sans participation ganglionnaire de voisinage.

Mais la virulence des uns et des autres est variable suivant les échantillons considérés.

Smith a injecté dans la poitrine de cinq veaux des cultures de bacilles de la pommelière, de sources diverses, et a provoqué une tuberculose aiguë, suivie de mort, chez deux sujets, et des lésions étendues chez les trois autres. Il a répété la même expérience, sur six veaux d'un second lot, avec cinq cultures différentes de crachats : deux ont présenté des lésions insignifiantes; trois ont eu des lésions locales sans dissémination; le sixième est resté indemne.

Les résultats obtenus sur quatre vaches, réparties en deux lots, ont été moins différents, mais après deux mois seulement d'observation.

Un veau injecté avec des bacilles du porc eut des lésions un peu moins étendues que ceux de la série bovine.

Tous les animaux ayant reçu du virus de la pommelière présentèrent de la fièvre; les autres pas.

Smith conclut que le bacille du bœuf forme une race ou une variété à part dans le groupe des bacilles tuberculeux des mammifères; qu'il n'est pas démontré que ce bacille puisse couramment infecter l'homme, ni qu'on ait jamais isolé des bacilles du type bovin parmi les bacilles tirés

(1) Théobald Smith, *Transaction assoc. Americ. Physicians*, 1896 et 1898. — *The Journal of experim. medecin* , 1898, et *Medical News*, 22 février 1902.

d'un sujet humain, fait en opposition avec l'hypothèse de l'infecti
l'homme par le bœuf. Toutefois, il émet certaines réserves et den
de nouvelles recherches. Aussi, malgré ses conclusions, reste-t-il e
partisan du maintien des mesures prises contre la tuberculose bo
car l'infection de l'homme et surtout de l'enfant est peut-être pos
quand les bacilles bovins ingérés sont nombreux comme, par exe
dans le lait d'une vache atteinte de mammite tuberculeuse.

Un an après la première communication de Smith, Frothingh
exprimait aussi des doutes sur la réceptivité des bêtes bovines po
tuberculose humaine.

Sur sept veaux tuberculinés, dont quatre inoculés dans le péri
ou dans la trachée avec des cultures de bacilles de l'homme et trois
culés dans la trachée ou sous la peau, avec des crachats, l'auteur
obtenu des lésions abdominales ou thoraciques peu considérabl
trois sujets du premier lot et sur deux du second ; les deux autres é
demeurés bien portants. Les lésions étaient limitées à l'endroit de
culation et aux glandes lymphatiques voisines; jamais il n'y eut d'
tion générale; mais tous les veaux ayant reçu des cultures dans le v
ou la trachée avaient réagi fortement à la tuberculine, cinq sem
après l'inoculation.

Dinwiddie ([2]), qui est cité aussi comme un partisan de la non-ident
la tuberculose de l'homme et des animaux, ne se prononce pas caté
quement dans ce sens ; il fait, au contraire des réserves, et tout en
rant qu'on a exagéré les dangers d'infection pour l'homme, par la v
et par le lait, il repousse l'usage du lait non stérilisé des bêtes t
culeuses.

Il a institué des expériences comparatives avec le virus tuberc
d'origine humaine et bovine, en culture ou sous forme de crachats
produits infectieux divers, sur plusieurs animaux, et particulière
sur des veaux, des porcs, des moutons, des poules, des cobayes
lapins. Des résultats obtenus, se dégagent les conclusions suiva
1° le virus tuberculeux bovin est plus actif que celui de l'homme,
le bœuf, le mouton, la chèvre et le lapin ; cette différence n'existe
pour le cheval, le porc, le chien et le chat ; 2° la virulence des ba
humains est nette pour le porc, qui peut contracter une tuberc

([1]) Frothingham, *Report of Massachussets Cattle Commission for 1897*,

([2]) Dinwiddie, *Arkansas Agricultural Experiment Station*, n° 57, 1899,
Journal of comparative medecine and veterinary Archics décembre 19
janvier 1901.

généralisée comme dans les inoculations avec des bacilles bovins ; elle est moindre pour le mouton et encore plus faible pour le bœuf qui ne présente que des lésions locales, abortives, en rapport du reste avec la grande résistance de ce dernier animal, chez lequel la tuberculose spontanée évolue presque toujours avec une grande lenteur; 3° au point de vue pratique, il est vraisemblable que l'infection naturelle du bœuf par l'homme n'a pas lieu, alors que pour le porc cette infection est très possible, quoique insignifiante comparativement à celle provenant du lait des bêtes tuberculeuses; 4° jusqu'à preuve expérimentale probante, on ne peut assurer que l'excès de virulence de la tuberculose bovine à l'égard des animaux réceptifs existe également pour l'homme.

Dinwiddie avait fait ingérer, dans l'espace de trois mois, 526 centimètres cubes de crachats tuberculeux à deux veaux et à deux taurillons, sans obtenir l'infection, ni même la réaction à la tuberculine. Quatre veaux injectés dans le péritoine avec des crachats dilués ne présentèrent que des lésions minimes; un animal même était indemne après plusieurs mois.

Des cultures d'origine humaine données avec les aliments, ou par inoculation dans la trachée et les poumons, n'avaient pas produit d'infection chez les bovidés; mais, par la voie péritonéale, le même virus chez les mêmes animaux donna des lésions abdominales limitées.

Au contraire, la répétition de ces expériences avec des produits tuberculeux du bœuf avaient produit constamment, sauf chez un veau — resté sain après avoir ingéré des matières infectantes —, des lésions plus graves par leur étendue et par leurs conséquences pour la vie des animaux.

Comme exemple négatif de l'unicité des tuberculoses, on rapporte également l'expérience réalisée par Gaiser (1), sur le conseil de Baumgarten. Il s'agit de l'inoculation intra-oculaire de bacilles humains et de bacilles bovins comparativement sur deux veaux, dont le premier ne présenta que des lésions locales passagères, alors que le second fut atteint de tuberculose de l'œil et de tuberculose miliaire générale. Et cependant la culture provenant de l'homme avait montré une forte virulence pour le cobaye et le lapin.

Plus récemment, Moëller (2), directeur du sanatorium de Belzig, se déclara partisan convaincu de la thèse de Koch, en s'appuyant sur des

(1) Gaiser, *Arbeiten auf dem Gebiet der path. Anatom. und Bacteriol aus dem Pathol. Institut zu Tübingen*, II. Bd., 3. Heft, 1899.

(2) Moëller, *Deutsche med. Wochensch.*, 1902, n° 40, p. 718.

expériences personnelles qui établiraient entre les bacilles tuberculeux humains et bovins des différences morphologiques, culturales et pathogéniques.

Trois veaux ayant reçu avec leur nourriture, pendant plusieurs mois, une dose journalière de 10 centimètres cubes de crachats bacillifères de différents malades, ont continué à grandir régulièrement. Abattus après 125 jours, ces animaux n'ont présenté, à l'autopsie, aucune lésion tuberculeuse. Un des trois sujets avait en outre été soumis à une injection mensuelle dans le péritoine d'une culture virulente de bacilles tuberculeux humains, sans que le résultat négatif de l'expérience fût modifié.

Des tentatives d'infection faites sur d'autres bêtes bovines avec des cultures de bacilles provenant de l'homme, données soit en inhalation, soit en injection sous la peau ou dans les veines, restèrent également infructueuses quant à la généralisation des lésions obtenues.

Moëller (1) ne réussit pas davantage à transmettre la tuberculose à des chèvres par ingestion de crachats, ni par injection intra-péritonéale de masses considérables de cultures pures. Dans ce dernier cas, il nota cependant la production de nodosités tuberculeuses du péritoine, mais sans foyers secondaires, ni généralisation. Contrairement à la remarque de Behring, les bacilles humains, retirés de la chèvre et injectés dans le péritoine d'un veau, ne se montrèrent pas plus actifs que ceux provenant en ligne directe de l'homme.

Comme tous les bacilles pseudo-tuberculeux, à part celui du smegma qui est inoffensif, le bacille humain ne produirait, d'après Moëller, de lésions noduleuses chez le bœuf que s'il est injecté en association avec du beurre agissant pour le protéger contre la phagocytose.

Deux expériences très anciennes, puisqu'elles remontent à 1874, doivent figurer avec les précédentes parmi les faits dits négatifs. Elles ont été réalisées par Dammann (2), sur un veau et sur un mouton auxquels des crachats tuberculeux ont été administrés sans résultat. Toutefois, le veau a présenté des granulations intestinales dont la nature n'a pas été déterminée; le mouton est resté bien portant.

Dans ces derniers temps, Cipollina (3) n'a pas réussi non plus à infecter une bête bovine à laquelle il avait injecté des bacilles humains.

Arrivons-en maintenant aux expériences si importantes, sur lesquelles

(1) MOËLLER, *Deutsche medicinal. Zeitung*, 1902, n° 12

(2) DAMMANN, *Woch. f. Thierheilk. u. Viehzucht*, 1874, n° 51

(3) CIPOLLINA, *Berlin. klin. Woch.*, 1903, n° 8.

Koch a étayé sa théorie dualiste et dont il n'a donné qu'un aperçu général au Congrès de Londres.

Nous les trouvons avec tous leurs détails dans le rapport que Koch et Schütz (1) ont adressé, le 1er juillet 1901, au ministre des cultes et au ministre de l'agriculture de l'empire allemand.

Dans ce rapport, les auteurs exposent leurs nombreuses recherches pratiquées systématiquement et comparativement, avec des produits tuberculeux de l'homme et du bœuf, sur divers animaux, auxquels le virus était offert à l'état naturel ou en culture, soit dans les aliments, soit par inhalation, soit par injection sous la peau, dans le péritoine, dans les veines ou dans l'œil, toutes les précautions préalables et ultérieures étant prises pour éviter les causes d'erreur.

Ce travail, des mieux documenté, est déjà connu dans ses grandes lignes, c'est pourquoi nous nous bornerons à reproduire principalement le tableau synoptique qui l'accompagne et qui en forme la synthèse, quitte à le discuter à propos des conclusions qu'en ont tirées les savants professeurs de Berlin.

Des expériences par injection renseignées dans la première colonne, les auteurs déduisent que, même donnés en grande quantité et pendant des mois, les bacilles tuberculeux humains ne peuvent contaminer le bœuf, ni produire une infection générale chez le porc; tandis que le virus bovin provoque chez ce dernier animal, et dans les mêmes conditions, une tuberculose généralisée grave et parfois rapidement mortelle (2).

Il est à remarquer en outre que, sur les six porcelets ayant reçu des crachats humains, trois ont présenté des lésions tuberculeuses des ganglions du cou, et que, chez un de ceux-ci (le n° 2), les glandes mésentériques et les poumons étaient également porteurs de tubercules miliaires ou déjà calcifiés.

Ce résultat prouve une infection peu prononcée et inconstante du porc par l'homme; mais une infection réelle néanmoins, laquelle a été rangée cependant sous la rubrique « résultats douteux ».

D'autre part, les porcs de la série humaine n'ont reçu que des crachats,

(1) *Arch. für wissensch. und prakt. Thierheilk*, B. XXVIII, 1. u. 2. H., 1902.

(2) La réceptivité du bœuf vis-à-vis de la tuberculose bovine, offerte par ingestion, n'est pas renseignée dans le rapport; mais Schütz a communiqué depuis, à la Société de médecine de Berlin, séance du 4 février 1903, les résultats négatifs obtenus chez des veaux soumis à l'ingestion de crachats ou de cultures de bacilles humains, alors que d'autres sujets ayant absorbé du lait de vaches atteintes de mammite tuberculeuse, ont eu des lésions soit de l'intestin, soit des ganglions mésentériques.

Tableau synoptique des expéri

Tuberculose humaine.					
ESPÈCE ANIMALE.	MODE D'INFECTION.	NATURE DE LA MATIÈRE INFECTANTE ET DOSES.	SURVIE.		
			Morts.	Abattus.	Positifs.
4 veaux. . . .	Ingestion.	10 cc. de crachats bacillifères par jour, pendant 236 jours.	»	230 jours.	»
2 veaux. . . .	Ingestion.	0.2 cc. de culture pure par jour, pendant 210 jours.	»	210 jours.	»
6 porcs. . . .	Ingestion.	15 cc. de crachats par jour, pendant 104 jours.	»	3 après 104 j. et 3 après 136 j.	»
1 veau	Injection sous-cutanée.	10 cc. de crachats bacillifères.	»	207 jours.	»
2 veaux. . . .	Injection sous-cutanée.	5 cc. de culture diluée, 1 : 100.	»	200 jours et 240 jours.	»
2 porcs. . . .	Injection sous-cutanée.	2 cc. de culture diluée, 1 : 100.	»	100 jours et 135 jours.	»
2 moutons . . .	Injection sous-cutanée.	2 cc. de culture diluée, 1 : 100.	»	63 jours.	»
1 veau	Injection intra-abdominale.	5 cc. de crachats bacillifères.	»	243 jours.	»
2 veaux. . . .	Injection intra-abdominale.	5 cc. de culture diluée, 1 : 100.	»	208 jours et 243 jours.	»
2 porcs. . . .	Injection intra-abdominale.	1 cc. de culture diluée, 1 : 100.	»	102 jours et 135 jours.	»
3 veaux. . . .	Injection intra-veineuse.	2 cc. de culture diluée: 1er veau, 1 : 5,000. 2e veau, 1 : 1,000. 3e veau, 1 : 500.	»	240 jours.	»
2 porcs. . . .	Injection intra-veineuse.	1 cc. de culture diluée, 1 : 100.	»	100 jours et 135 jours.	»
1 mouton . . .	Injection intra-veineuse.	1 cc. de culture diluée, 1 : 100.	»	63 jours.	»
4 veaux. . . .	Inhalation.	2 veaux, une fois 500 cc. de culture diluée, 1 : 500. 2 veaux, trois fois 500 cc. de culture diluée, 1 : 500.	» »	179 jours.	»
34 animaux . .	»	»	»	»	»

... et Schütz. (1er juillet 1901.)

...NIMALE.	MODE D'INFECTION.	NATURE DE LA MATIÈRE INFECTANTE ET DOSES.	SURVIE. Morts.	SURVIE. Abattus.	RÉSULTATS positifs.	RÉSULTATS douteux.	RÉSULTATS négatifs.
Tuberculose bovine.							
"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"
. . .	Ingestion.	0.2 cc. de culture par jour, pendant 70 jours.	2 après 54 j., 1 après 68 j.	3 après 109 j.	6	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"
. . .	Injection sous-cutannée.	5 cc. de culture diluée, 1 : 100.	1 après 49 j., 1 après 77 j.	1 après 100 j.	3	"	"
. . .		2 cc. de culture diluée, 1 : 100.	"	135 jours.	2	"	"
...s . . .		2 cc. de culture diluée, 1 : 100.	"	63 jours.	2	"	"
"	Injection intra-abdominale.	"	"	"	"	"	"
. . .		5 cc. de culture diluée, 1 : 100.	"	100 jours.	1	"	"
. . .		1 cc. de culture diluée, 1 : 100.	"	1 après 94 j., 1 après 135 j.	2	"	"
. .	Injection intra-veineuse.	2 cc. de culture diluée, 1 : 500.	26 jours.	100 jours.	2	"	"
. . .		1 cc. de culture diluée, 1 : 100.	"	1 après 94 j., 1 après 135 j.	2	"	"
... . . .		1 cc. de culture diluée, 1 : 100.	"	63 jours.	1	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"
...ux . .	"	"	"	"	21	"	"

alors que ceux de la série bovine ont ingéré des cultures, et par conséquent des doses massives de bacilles.

Enfin, une autre constatation qui ne manque pas d'intérêt, c'est l'absence d'ulcérations intestinales primaires chez tous les sujets infectés par ingestion.

La méthode sous-cutanée aurait donné des résultats renseignés comme « négatifs » pour les veaux, porcs et moutons inoculés avec des bacilles de l'homme, alors que cependant tous les veaux présentaient, au moment de l'abatage, des lésions locales caséeuses avec bacilles virulents pour le cobaye, et même des lésions viscérales, mais dont la nature tuberculeuse n'a pas été confirmée par l'examen microscopique ni par l'épreuve expérimentale. Il en a été de même pour les porcs et pour les moutons, chez lesquels, outre le foyer localisé au point inoculé, il y avait extension de la tuberculose aux ganglions correspondants. Cela démontre tout au moins que le virus n'avait pas été épuisé sur place, et rien ne prouve qu'il n'aurait pas gagné d'autres organes avec le temps.

Mais, par contre, chez tous les veaux inoculés avec le virus bovin introduit sous la peau, les accidents ont été très graves et progressifs : ils étaient caractéristiques d'une tuberculose généralisée qui a été suivie de mort chez deux animaux.

C'est sur cette différence dans les résultats de l'injection hypodermique des bacilles de l'homme et de ceux du bœuf, que Koch a basé son critérium permettant de reconnaître l'origine des bacilles tuberculeux dans un cas donné : il suffit d'éprouver l'action de ceux-ci sur les bovidés par l'injection sous-cutanée de leurs cultures.

L'épreuve a été faite plusieurs fois depuis que Koch l'a proposée, et elle ne s'est pas montrée aussi caractéristique que pouvaient le faire prévoir les expériences de Berlin. En effet, dans bien des cas les résultats ont été positifs pour les cultures de bacilles tirés de l'homme.

L'inoculation intra-péritonéale de cultures ou de crachats dilués de provenance humaine n'a produit sur les veaux, pas plus que sur les porcs, aucune lésion persistante : un seul animal présentait un foyer tuberculeux localisé au tissu cellulaire du flanc. Trois veaux d'une autre série, inoculés avec le virus bovin, dans les mêmes conditions, offrirent les plus grosses lésions de tuberculose du péritoine, de la plèvre, du foie, ainsi que des ganglions abdominaux, bronchiques et cervicaux.

Par la méthode intra-veineuse, les résultats observés chez les veaux soumis aux cultures de bacilles humains n'ont pas été entièrement « négatifs », puisque tous ont eu des nodosités caséeuses avec bacilles vivants,

dans le tissu cellulaire entourant la veine opérée; de plus, chez un des animaux, il y avait des foyers pulmonaires, mais sans bacilles et sans virulence pour le cobaye.

Chez un des deux porcs et chez le mouton traités de la même façon, on a observé une infection miliaire dans les poumons ainsi que dans les ganglions bronchiques et médiastinaux; un porc est resté indemne.

Par contre, tous les animaux indistinctement qui avaient reçu par voie veineuse des cultures de bacilles bovins, ont présenté, outre des lésions locales, des tubercules dans les différents organes, c'est-à-dire, une infection généralisée grave, mortelle même pour un veau.

Un seul animal, un veau, exposé à des inhalations de bacilles humains est noté comme « résultat douteux », bien qu'on ait constaté chez lui des symptômes cliniques (toux persistante) et des lésions d'une tuberculose manifeste, mais localisée au poumon droit, avec bacilles infectant le cobaye.

De l'ensemble de ces expériences, Koch et Schütz déduisent, comme conclusions générales, que le veau, le porc et le mouton ne sont pas sensibles (*nicht empfänglich*) au virus tuberculeux de l'homme, alors que ces mêmes animaux sont gravement infectés quand on leur inocule le virus du bœuf. Aussi Koch a-t-il pu dire que la tuberculose humaine diffère de la tuberculose bovine, tout en appelant le contrôle de son assertion par de nouvelles recherches.

Pour conclure ainsi, les auteurs n'ont évidemment eu en vue que la tuberculose généralisée. Car, si on tient compte de tous les éléments, comme nous venons de le faire, on emporte l'impression que les conclusions de Koch et Schütz ne sont pas entièrement conformes aux résultats de leurs expériences : elles sont trop radicales.

Rigoureusement, il en ressort une chose très exacte, déjà signalée d'ailleurs, et bien confirmée depuis, à savoir que le virus tuberculeux du bœuf est régulièrement plus actif pour les divers animaux que celui de l'homme.

Ce fait, dont on n'avait pas suffisamment tenu compte, est définitivement acquis et accepté aujourd'hui, grâce aux travaux de Koch et Schütz.

Mais, pour ce qui concerne la tuberculose humaine, il ne résulte nullement des expériences de Berlin, que les animaux, les bovidés notamment, y soient réfractaires; ces expériences prouvent simplement que les mammifères domestiques auxquels on l'a inoculée, la prennent difficilement et ne contractent que des lésions locales ayant peu de tendance à se propager, malgré leur caractère virulent.

On peut se demander si de pareilles lésions ne doivent pas être consi-

dérées comme suffisantes pour affirmer l'infection des animaux par l'homme, et si, avec le temps, elles ne sont pas susceptibles de s'accroître et de réaliser la maladie telle qu'on l'observe en clinique.

A notre avis, il n'y a pas de doute qu'il s'agisse d'une infection réelle, puisque les bacilles spécifiques sont présents, à l'état de culture virulente. L'infection est locale, mitigée, mais c'est une infection quand même qui ne diffère pas, en apparence du moins, de certaines formes de tuberculose atténuée, à évolution très lentement progressive et parfois même régressive, que l'on rencontre aussi bien chez l'homme que chez les différentes espèces animales. Bang a observé que la pommelière révélée seulement par la tuberculine peut durer longtemps, des années même, avant de se manifester par des symptômes cliniques.

Fréquemment, depuis l'introduction de la tuberculine dans la pratique, on a remarqué combien sont limitées et peu graves les lésions tuberculeuses chez des bêtes ayant donné, à plusieurs reprises et à des intervalles plus ou moins longs, une réponse positive à ce précieux réactif. Il est même arrivé qu'en pareille circonstance une recherche minutieuse a été nécessaire pour découvrir quelques ganglions caséeux qui, sans cela, eussent passé inaperçus. Bien plus, des cas de l'espèce ont été signalés même chez des animaux n'ayant pas ou n'ayant plus réagi à la tuberculine. Cela prouve l'évolution lente, l'existence latente et la possibilité de la guérison spontanée de certaines tuberculoses chez le bœuf.

Et, dans les abattoirs, c'est un fait banal que la tuberculose du bœuf ou du porc limitée à un seul organe et ne montrant aucune tendance à se propager, en dépit des bacilles encore vivants et actifs, mais parfois si rares, cependant, que l'inoculation est nécessaire pour les déceler, le microscope n'y étant pas parvenu. Les cas de saisie partielle, comme on les désigne, sont loin de correspondre toujours à des tuberculoses débutantes; ce sont parfois des tuberculoses déjà anciennes en voie de guérison ou d'évolution chronique et qui n'en sont pas moins susceptibles de progresser avec le temps, comme aussi de se propager à d'autres individus.

Et toutes ces formes de lésions naturelles, apparemment bénignes et plus ou moins stationnaires, qui sont cependant des lésions à bacilles bovins, ne diffèrent pas sensiblement de celles qu'on a observées dans les expériences pratiquées sur le bœuf avec le virus de la tuberculose humaine, et que l'on a considérées parfois comme négligeables.

Dans l'un et l'autre cas, il s'agirait de tuberculoses dites muettes.

Cela tendrait à faire admettre que certains résultats, classés comme négatifs, n'ont pas un caractère aussi absolu, et doivent être comptés

tout au moins parmi les faits d'infection atténuée, faits peu graves en eux-mêmes, mais significatifs quant au principe de l'analogie ou de la dissemblance des virus tuberculeux.

Assurément, on ne peut méconnaître la très haute valeur des expériences de Koch et de Schütz, dont les conclusions sont irréfutables, si on considère avec eux les cas d'infection généralisée comme seuls cas positifs; leurs conclusions sont trop radicales, au contraire, si on admet comme également positifs les cas d'infection discrète, limitée à un ou à quelques organes d'un même territoire. Et alors, dans cette dernière acception, les conclusions du travail des savants professeurs se résumeraient en deux mots : *virulence considérable de la tuberculose bovine, virulence faible de la tuberculose humaine*, vis-à-vis des animaux réceptifs auxquels on les a inoculées comparativement.

Bien que les expériences de Berlin forment déjà un chiffre imposant, elles ne paraissent pas assez probantes, même dans la pensée de leurs auteurs, pour trancher la question en discussion; car si elles sont conformes par leurs résultats aux expériences de Pütz, Smith, Dinwiddie, etc., que nous venons de passer en revue, il n'en est pas tout à fait de même lorsqu'on les compare à toutes les expériences réalisées par d'autres, avant comme après le Congrès de Londres.

Sans nous arrêter autrement aux travaux déjà fort anciens de Villemin, de Gerlach sur le même objet, nous insisterons particulièrement sur les expériences plus modernes et, par suite, plus rigoureuses, se rattachant d'une manière directe au débat actuel, sans oublier cependant l'importante contribution de Chauveau, de Bollinger et de quelques autres savants spécialistes.

Chauveau (1), dont l'autorité comme expérimentateur peut servir de garantie, même pour des recherches antérieures à la période microbienne de la tuberculose, a résumé lui-même dans une communication au Congrès de Paris, 1891, ses nombreux travaux dont les premiers remontent à 1868, c'est-à-dire à l'époque de la découverte de Villemin.

En 1872, il publiait déjà des faits expérimentaux démontrant la transmissibilité de la tuberculose à onze bovidés jeunes, par l'intermédiaire de matières infectantes d'origine humaine et animale, et ce, sans différence essentielle entre les lésions obtenues de part et d'autre.

Parmi les faits à retenir dans le grand nombre de ceux qu'il a recueillis, Chauveau cite notamment :

1° Sur neuf veaux, répartis en trois lots, l'infection alimentaire a été

(1) CHAUVEAU, *Comptes rendus du deuxième congrès de la tuberculose*, p. 51 Paris, 1891.

identique pour ceux qui ont reçu des produits bovins et pour ceux qui ont reçu des produits humains, les témoins restant indemnes;

2° L'infection, par injection veineuse, s'est montrée la même sur un jeune bovin inoculé avec des matières infectantes de tuberculose humaine et sur deux autres inoculés avec le virus du bœuf;

3° Par inoculation sous-cutanée, l'infection a été locale avec extension ganglionnaire de voisinage, sans généralisation dans le temps que durèrent les observations, dont trois étaient relatives à la tuberculose bovine et sept à la tuberculose humaine.

Chauveau considère ses expériences comme démontrant d'une manière rigoureuse l'identité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine.

On a objecté la possibilité d'une infection préalable chez les sujets en expérience, mais le jeune âge de ceux-ci — au-dessous de 14 mois — et le contrôle par témoins permettent, à défaut de la tuberculination inconnue alors, d'exclure cette hypothèse, d'autant plus que l'expérimentateur avait pris soin de les choisir dans des troupeaux parfaitement sains de la montagne.

Dans le même sens se prononce Bollinger [1], le savant professeur de Munich, qui s'est occupé le plus peut-être, en Allemagne, de la tuberculose des animaux dans ses rapports avec la tuberculose humaine. Les très importants travaux de Bollinger, épars dans la littérature médicale et vétérinaire, surtout dans la *Zeitschrift für Thiermedicin* et dans la *Münch. med. Woch.*, se trouvent rassemblés dans un remarquable rapport présenté par lui, en 1899, au Congrès allemand de la tuberculose, et dans lequel il conclut que la tuberculose du bétail et du porc est, au point de vue de l'étiologie, identique à celle de l'homme.

Bollinger [2] avait reconnu expérimentalement la transmissibilité au bœuf, au porc et au chien de la tuberculose humaine et considérait la réciproque comme démontrée du même coup. Dès 1879, il avait pratiqué avec un résultat positif, chez un veau de 3 mois, une injection intrapéritonéale d'une émulsion de matières tuberculeuses provenant du poumon d'un phtisique. Après sept mois, l'animal fut sacrifié et reconnu atteint de péritonite tuberculeuse du type pommelière, avec participation des ganglions abdominaux, mais sans aucune lésion ailleurs, ce qui prouve que l'infection était de nature expérimentale et ne préexistait pas.

(1) Bollinger, *Rapport au Congrès allemand de la tuberculose*, 1899.
(2) Bollinger, *Münch. med. Woch.*, 1894.

La même année, Kitt [1] avait aussi observé un cas d'infection tuberculeuse mortelle en quarante-six jours, chez un veau auquel il avait inoculé 20 grammes de suc d'un ganglion scrofuleux d'enfant. Ce résultat paraît d'autant plus remarquable que les lésions ganglionnaires passent pour l'expression d'une forme atténuée : habituellement, elles ne parviennent pas, d'après Arloing, à infecter le lapin par injection sous la peau.

Toutefois, on a constaté le contraire, et Baumgarten cite un cas de l'espèce tuant le lapin.

Crookshank [2] injecta des crachats de phtisique dans le ventre d'un veau qui mourut de pyémie après quarante-deux jours, tout en présentant des lésions tuberculeuses des ganglions mésentériques et des granulations miliaires des poumons et du foie.

Sidney Martin [3], procédant par ingestion, fit prendre à des veaux, dans leur nourriture, soit des matières tuberculeuses de bœuf, soit des crachats humains.

Les quatre veaux du premier lot présentèrent, après quelques semaines, des lésions graves de l'intestin, des ganglions, des plèvres et des poumons; parmi les quatre veaux du second lot, on trouva des tubercules intestinaux chez trois d'entre eux; le quatrième, abattu longtemps après les autres, était sain.

Dans une dernière série composée de deux veaux ayant pris, en une fois, 440 grammes de crachats, l'auteur observa, au bout de huit semaines, des tubercules de l'intestin et des glandes mésentériques sur un seul des sujets en expérience; l'autre n'avait rien.

Cozette [4], vétérinaire à Noyon, aurait observé également l'infection du bétail par les crachats d'un phtisique. C'était dans une ferme modèle de la Beauce : un vacher tuberculeux couchait dans l'étable au-dessus des vaches qui furent atteintes les premières, vraisemblablement après ingestion des crachats rejetés pendant la nuit par leur gardien.

Il ne faut voir ici qu'une observation clinique sans autre signification spéciale et quasi dépaysée parmi les faits expérimentaux. On peut en dire autant de plusieurs autres faits relatifs à l'infection présumée du bétail par ingestion ou inhalation accidentelles de crachats de personnes

(1) Kitt, *Zeitschrift f. Thiermed. und vergleich. Patholog.*, 1879.
(2) Crookshank, *Transactions of the patholog. Society of London*, 1891, p. 232.
(3) Sidney Martin, *Report on the Royal Commission of Tuberculosis*, 1895.
(4) Cozette, *Bulletin de la Société centrale vétérinaire*, 1894, p. 451.

tuberculeuses. Cliquet (1), Huon (2), Bang (3) ont cité des cas de l'espèce.

Le professeur Thomassen (4), de l'école vétérinaire d'Utrecht, a communiqué au Congrès de Londres les résultats d'expériences qu'il avait pratiquées sur quatre veaux avec des cultures de bacilles provenant de l'homme. Tous les sujets avaient subi l'épreuve de la tuberculine.

Un veau de 8 semaines, inoculé dans l'abdomen avec une culture provenant d'un cas de méningite tuberculeuse, ne présenta aucun trouble dans les premières semaines, mais donna une réaction de 2° C. à une nouvelle épreuve de la tuberculine. Abattu quelques semaines plus tard, le sujet ne montra aucune lésion tuberculeuse, contrairement à toute attente, car la culture employée était virulente pour le cobaye et le lapin.

Un deuxième veau de 4 semaines reçut, en injection dans l'œil, une culture virulente préparée avec des bacilles d'arthrite tuberculeuse. Tuberculiné un mois plus tard, cet animal ne donna qu'une légère réaction plutôt négative. Toutefois, lorsque, après six semaines d'observation, on le sacrifia, il fut trouvé en pleine évolution tuberculeuse généralisée. Les ganglions sous-parotidiens, cervicaux, médiastinaux et bronchiques étaient hypertrophiés et atteints de tubercules miliaires, de même que l'iris. Les poumons aussi présentaient des lésions miliaires avec bacilles et, en plus, des foyers caséeux sans bacilles.

Dans une troisième expérience, Thomassen injecta par la trachée, à une génisse de 2 ans, une culture provenant d'un homme atteint de néphrite tuberculeuse. Un mois et demi plus tard, la tuberculine donna une réaction faible de 1° C.; une deuxième injection de la même culture fut alors faite dans le thorax et dans l'abdomen. Il n'en résulta qu'une fièvre passagère et la formation d'un abcès avec pus riche en bacilles. Six mois après la première inoculation, l'animal n'ayant pas réagi à une nouvelle épreuve de la tuberculine, fut sacrifié et trouvé parfaitement normal.

Le quatrième sujet est une génisse de 2 ans, qui a reçu dans la chambre antérieure de l'œil une culture d'origine humaine. Il se produisit des accidents locaux avec fièvre et sensibilité de 1.3° C. à la tuberculine. Après l'abatage, cinq mois plus tard, on ne constata que des lésions oculaires et un seul tubercule — non contrôlé — dans un ganglion bronchique.

(1) CLIQUET, *Revue vétérinaire*, juin 1901, p. 409.
(2) HUON, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*. Paris, 1898, p. 792.
(3) BANG, *Deutsch. Zeitsch. f. Thiermed.*, B. XVIII, p. 364.
(4) THOMASSEN, *Recueil de médecine vétérinaire*, 15 septembre 1901.

En somme, sur quatre sujets inoculés avec le virus humain, il y eut un seul résultat complet avec infection généralisée, un résultat partiel et deux résultats négatifs. Il est donc difficile, mais non impossible, de donner au bœuf une tuberculose généralisée au moyen de cultures pures de bacilles de l'homme. Telle est la conclusion du professeur Thomassen.

A la même réunion de Londres, Ravenel (1) communiqua de nombreuses observations et expériences tendant à prouver la transmissibilité de la tuberculose animale à l'homme et *vice versa*. Depuis lors, le savant expérimentateur a publié ses nouvelles recherches sur le même objet, d'où il dérive comme conclusion que non seulement la tuberculose de l'homme est transmissible aux animaux et en particulier au bœuf, mais encore que la virulence du bacille humain, en général plus faible que celle du bacille bovin, augmente par son passage chez la plupart des animaux. Ce renforcement a été observé après passage par le bœuf, le cheval, l'âne, le mouton, la chèvre, le chien, le chat, le lapin, le cobaye et même par le singe, comme l'auraient constaté également De Jong, Schweinitz et Schröder.

Déjà en 1898, Ravenel avait injecté dans le péritoine de quatre veaux des crachats tuberculeux provenant de divers malades et renfermant un grand nombre de bacilles. La dose de matière infectante était de 10 centimètres cubes. Un seul animal fut trouvé sain à l'autopsie, après avoir présenté une légère élévation de température ; les trois autres eurent une fièvre continue et des lésions tuberculeuses étendues du péritoine, des ganglions mésentériques et médiastinaux, avec des nodosités discrètes dans les deux poumons ; mais deux autres veaux inoculés dans le péritoine avec 20 centimètres cubes d'émulsion de glandes mésentériques des sujets précédents restèrent indemnes.

Plus tard, Ravenel (2) a isolé des bacilles tuberculeux d'enfants qui, d'après le Dr Hand, paraissaient avoir été infectés par les aliments et probablement par le lait. Ces cultures, injectées dans les veines ou dans le péritoine, tuaient les bovidés en un temps très court par infection tuberculeuse généralisée.

Une culture BB, notamment, provenait des ganglions mésentériques d'un enfant mort de méningite et chez lequel la source digestive de la tuberculose était évidente. En injection dans la jugulaire, cette culture

(1) Ravenel, *The Lancet*, 10 et 17 août 1901.

(2) Ravenel, *Annual Meeting of the Pathological Society of Philadelphia*, 24 avril 1902, et *The Journal of Comparative Pathol. and Therapeutics*, p. 112, 1902.

tua un veau en dix-sept jours; les lésions étaient miliaires et généralisées. La même culture de sixième génération, administrée par voie intra-péritonéale, amena la mort du second veau en vingt-sept jours. A l'autopsie, il y avait de la péritonite tuberculeuse, des nodules spécifiques dans les ganglions mésentériques et bronchiques, dans les poumons et à la surface de la rate. Enfin, une vache, inoculée à la fois dans la jugulaire et dans le péritoine, mourut très vite d'une infection tuberculeuse générale.

Ravenel croit que la tuberculose de l'enfant qui a fourni une culture si virulente pour les bovidés, était d'origine bovine. Il se base pour cela : 1° sur le siège primitif des lésions dans les organes digestifs ; 2° sur les caractères morphologiques et culturaux des bacilles, lesquels correspondaient plus au type bovin qu'au type humain, si on s'en rapporte à la description donnée comme différentielle par Smith ; 3° sur leur virulence très grande pour le bœuf.

Une culture V, obtenue avec les ganglions mésentériques d'un enfant de 3 ans, ayant succombé à une méningite, et dont la maladie avait, d'après Hand, une origine incertaine, se présentait comme une culture humaine par ses caractères macroscopiques et microscopiques, comme aussi par son action sur le cobaye et le lapin. Toutefois, elle avait une virulence extraordinaire pour le chien : un sujet fut tué en trente-six jours. D'autre part, un veau inoculé dans la jugulaire, avec cette culture à la douzième génération, mourut en quarante jours de tuberculose généralisée aux poumons, aux ganglions bronchiques, au foie, à la rate, etc. Partout, il y avait des bacilles en grand nombre et des tubercules typiques avec cellules géantes.

Ce spécimen de bacille tuberculeux, quoique de provenance humaine, avait donc une virulence très grande qui dépassait même la virulence ordinaire du bacille venant du bœuf.

Ravenel a non seulement isolé différentes souches du bacille humain, possédant un pouvoir pathogénique intense pour le bœuf, mais, à l'exemple de Léonard Pearson, il a encore démontré qu'un bacille humain de virulence modérée peut acquérir une haute puissance après son passage par les animaux, par le bœuf notamment.

C'est ainsi que s'est comportée la culture M obtenue en 1899 avec des crachats d'un phtisique : injectée à plusieurs reprises, à une semaine d'intervalle et à doses croissantes de 10 centimètres cubes, par différentes voies, à de jeunes bovidés, cette culture a produit une tuberculose bovine typique, tuant les animaux d'une manière lente d'abord, puis de plus en plus rapide, alors que les doses injectées étaient de plus en plus faibles à mesure que les passages successifs se multipliaient. On peut en

juger par les indications suivantes : en opérant comme il est dit plus haut, Ravenel est d'abord parvenu à tuer deux veaux avec des doses de 925 et 1,400 centimètres cubes d'une émulsion de la culture M, ayant une opacité égale à celle d'une culture en bouillon de bacilles typhiques, âgée de vingt-quatre heures. Prenant ensuite un de ces animaux comme tête de série, il a reporté la tuberculose par passages successifs à un deuxième, à un troisième, à un quatrième et à un cinquième veau, mais en se servant cette fois de l'émulsion d'organes malades. Ravenel a résumé les résultats de cette épreuve dans le tableau ci-dessous :

1° Veau 26562 a reçu 925 centimètres cubes, parties égales dans la jugulaire, le poumon, le péritoine et sous la peau, mort après 106 jours;

2°	— A45070	—	16	—	8 dans le poumon,		8 dans le péritoine,	—	48	— ;
3°	— A45035	—	13	—	5	—	8	—	23	— ;
4°	— A45047	—	10	—	5	—	5	—	24	— ;
5°	— A45073	—	14	—	7	—	7	—	24	— .

Karlinski (¹) a de son côté fourni un nombre considérable d'expériences ayant pour but de communiquer au bœuf la tuberculose de l'homme.

Sur vingt-deux bêtes bovines tuberculinées, et inoculées ensuite par différentes voies avec des produits infectants d'origine humaine, dix ont contracté la tuberculose : quatre après injection dans le péritoine; deux après injection dans la plèvre; une après inoculation dans la trachée; une après injection intra-mammaire; une après injection dans le testicule et une après injection sous-cutanée. Parmi les douze animaux restés sains, on compte : trois inoculés dans le péritoine; trois ayant reçu le virus sous la peau; six l'ayant pris dans leur nourriture et un l'ayant eu en injection par la trachée.

Dans tous les cas positifs, la tuberculose resta plus ou moins localisée à l'endroit de l'inoculation et aux ganglions voisins; toutefois, chez les bêtes infectées par voie péritonéale, les glanglions mésentériques, le foie et la rate étaient atteints de lésions tuberculeuses.

Ces résultats rentrent dans la généralité des observations sur le même objet; ils établissent la réceptivité restreinte des bovidés vis-à-vis de la tuberculose humaine.

Karlinski a constaté en outre que par des passages successifs chez le bœuf, la virulence du bacille de l'homme a augmenté. Cela paraît tout au moins ressortir de l'une des deux seules expériences faites pour contrôler cette éventualité : une génisse inoculée dans la plèvre avec une culture de bacilles humains ayant déjà passé une fois par le bœuf,

(¹) KARLINSKI, *Oesterreich. Monatsschr. f. Thierheilk.*, n° 11, 1901.

présenta, après deux mois, dans les organes thoraciques, des lésions tuberculeuses remarquables par leur gravité et leur acuité.

Delépine [1] (Manchester) a opéré sur un mélange de crachats de plusieurs tuberculeux, afin de réaliser une moyenne de virulence des bacilles humains de sources diverses. Ainsi, l'auteur se mettait à l'abri de tout mécompte pouvant résulter de l'emploi d'un seul spécimen de bacilles dont la virulence eût été trop faible.

Un veau inoculé dans le tissu cellulaire sous-cutané avec des crachats mélangés n'a eu qu'une lésion locale avec participation de la glande lymphatique correspondante.

Un deuxième animal, qui avait reçu des crachats dans sa nourriture, présenta une diarrhée fétide et mourut après vingt-six jours, à la suite de l'épreuve à la tuberculine. Ses ganglions mésentériques, pharyngiens et œsophagiens étaient tuméfiés, mais sans bacilles visibles; seule, l'inoculation au cobaye en a démontré la présence.

Un troisième veau, après une injection de crachats dans le péritoine, est devenu très malade et a donné, sept semaines plus tard, une réaction positive à la tuberculine. Abattu le soixante-dixième jour, l'animal avait des tubercules avec bacilles dans le péritoine, l'épiploon, les ganglions abdominaux, la plèvre et le péricarde.

En résumé, l'auteur a obtenu l'infection de jeunes veaux avec du virus humain introduit dans le tube digestif ou dans le péritoine.

C'est dans le même sens que se sont prononcées les expériences de Svenson et Stenström [2] (Suède).

De jeunes veaux, nourris au lait stérilisé, sont d'abord éprouvés à la tuberculine et placés à l'abri de toute contagion étrangère. Ils sont soumis ensuite à l'inoculation tuberculeuse au moyen de crachats riches en bacilles de virulence contrôlée sur des cobayes, et offerts par ingestion, par voie hypodermique et par injection trachéale, intra-pulmonaire ou intra-péritonéale.

Après six mois d'observation, les sujets qui avaient échappé aux accidents immédiats produits par les germes associés aux bacilles tuberculeux des crachats, sont sacrifiés et autopsiés. Le n° 820, injecté dans le poumon, présente des adhérences et des végétations tuberculeuses sur la

(1) Delépine, *The veterinary Journal*, pp. 309 et 349, 1901, et *British medical Journal*, octobre 1901.

(2) Svenson, Josef (prof.), et Stenström, Olof., *Zeitschrift f. Thiermed.*, VI. B., 4. Heft, 1902, p. 289

plèvre costale et diaphragmatique, ainsi que des foyers caséeux dans les ganglions mésentériques. Le n° 833, injecté dans la trachée, a des foyers calcifiés dans les ganglions médiastinaux et bronchiques. Le n° 234, inoculé dans le péritoine, présente des lésions calcaires dans l'épiploon et dans les ganglions du voisinage, un exsudat fibrineux sur la séreuse, des tubercules miliaires dans le foie et, enfin, des adhérences pleuro-pulmonaires à droite. Le n° 94, ayant reçu par inhalation des crachats pulvérisés dans le nez, a des végétations sur la plèvre viscérale. Le n° 818, inoculé par voie hypodermique, a un gros abcès local avec induration au pourtour.

Comme on le voit, les lésions, qui pouvaient encore s'accroître, occupaient, après six mois non seulement les endroits inoculés, mais étaient, en outre, étendues aux ganglions, aux organes internes et aux séreuses.

Les auteurs concluent à la possibilité d'infecter le bœuf avec des bacilles humains, tout en faisant remarquer que la virulence de ceux-ci vis-à-vis du bœuf est inférieure à celle des bacilles bovins.

Prettner [1] (Prague) opéra sur des veaux non tuberculinés, sous prétexte que la tuberculine diminue la réceptivité des sujets. Le jeune âge de ceux-ci et leur bon aspect sont des garanties excluant presque sûrement la préexistence de la tuberculose.

a) Un veau de 7 semaines a reçu 5 grammes d'un bouillon de culture de bacilles humains dans la veine jugulaire et 10 grammes dans le péritoine. Infection aiguë et mort en vingt et un jours. A l'autopsie : foyers caséeux agglomérés ou disséminés dans l'abdomen et sur le péritoine; dégénérescence cireuse des ganglions bronchiques et médiastinaux; foyers d'atélectasie pulmonaire. Partout des bacilles tuant les cobayes en trois à quatre semaines.

b) Un jeune veau est inoculé dans le péritoine avec une culture de six semaines, première génération sur agar. Abattu après vingt-six jours. Autopsie : foyer à centre caséeux et granulations jaunâtres au point inoculé; tubercules gris sur les deux feuillets du péritoine; nodosités spléniques; ganglions abdominaux et bronchiques gros, dégénérés; quelques foyers indurés dans les poumons. Partout bacilles tuant les cobayes après quatre à cinq semaines.

c) Un veau de 6 semaines a reçu dans le péritoine une culture de bacilles humains sur agar glycériné. Fièvre et mort après quarante-six jours, avec lésions identiques à celles du cas précédent.

(1) PRETTNER, *Zeitschrift f. Thiermed.*, VI. B, 2. Heft, 1902.

L'auteur expérimenta aussi sur le porc.

Deux porcelets, dont un seul contrôlé à la tuberculine, furent inoculés dans l'abdomen avec une émulsion en bouillon stérilisé d'un fragment (6 grammes) de poumon d'un homme tuberculeux. Sacrifiés après soixante-dix-neuf jours, tous deux étaient atteints de tuberculose, le non-tuberculiné beaucoup plus que l'autre.

Edwin Klebs et le professeur Rievel [1], pour faciliter l'infection et en suivre la marche dans l'organisme, ont opéré avec un mélange à parties égales de poudre de charbon de bois et d'une culture de bacilles humains en bouillon glycériné, préalablement réduit au tiers par évaporation dans le vide. La culture était entretenue dans le laboratoire depuis quelques années par des réensemencements successifs toutes les trois semaines. Par ce mode de conservation, le bacille de Koch augmenterait plutôt en virulence, d'après ce qu'a observé Klebs.

Le mélange ci-dessus, à la dose de 2.5 centimètres cubes, est inoculé à un veau de 12 semaines, à la fois sous la peau du cou, dans le pli du flanc et dans le ventre. Après une élévation de t° à 40° C., le sujet en expérience sembla se remettre complètement, mais il conservait au cou et au flanc quelques nodosités ganglionnaires de la grosseur d'un œuf de pigeon. Au dix-huitième jour, il mourut inopinément, et Rievel trouva à l'autopsie des abcès au niveau des points inoculés du cou et du flanc, avec altérations des ganglions voisins, dont un était caséeux. Dans ces différentes lésions, il y avait des bacilles et des grains de charbon ; l'inoculation à des cobayes fut suivie de tuberculose mortelle. Le péritoine présentait quelques plaques d'inflammation épiploïque et une nodosité grisâtre dans la fosse iliaque.

C'est dommage que la survie du sujet inoculé n'a pas été plus longue pour permettre à l'infection de se développer entièrement, au lieu de rester régionale.

La *Commission royale britannique* [2], constituée conformément à une décision du Congrès de Londres (1901) pour faire enquête sur les relations de la tuberculose des animaux avec celle de l'homme, a déposé son rapport à la *Royal Agricultural Society of England*, le 7 mai 1902.

Sir Nigel Knigscote, au nom de la Commission, a exposé les résultats des expériences faites par elle en vue de rechercher l'action sur le bœuf du virus tuberculeux de l'homme. Une vache, deux veaux et deux jeunes

(1) Edwin Klebs und Prof. Rievel, *Deutsche thierärztl. Woch.*, n° 3, 1902, p. 156.

(2) D'après le compte rendu de la *Berliner thierärztl. Woch.*, 5 juin 1902.

bêtes d'un an ont reçu des matières tuberculeuses respectivement dans les mamelles, dans le tube digestif et dans les veines. La vache a présenté une infection évidente avec pullulation des bacilles dans les organes; six mois plus tard, elle n'était pas encore guérie. Chez les autres animaux, la tuberculine seule a révélé une réelle contamination; mais les lésions spécifiques doivent avoir été simplement passagères, car à l'autopsie faite après abatage, on n'a pas trouvé de tuberculose évidente.

La Commission conclut que la réceptivité du bœuf pour la tuberculose humaine inoculée par les voies naturelles est faible. Elle ne se croit pas fondée à déduire de ses expériences une opinion quant à l'action réciproque de la tuberculose bovine vis-à-vis de l'homme.

Le professeur Max Schottelius (1) a vérifié sur les bêtes bovines l'action du virus tuberculeux humain introduit par les voies digestives.

A l'Institut d'hygiène de Fribourg-en-Brisgau, il a fait ingérer vingt-quatre fois, en l'espace de trois mois, des crachats tuberculeux — 50 grammes chaque fois — à une vache et à deux jeunes veaux reconnus sains et auxquels une vache et un veau servaient de témoins. Au cours de l'expérience, rien d'anormal ne fut constaté chez les animaux, mais à l'autopsie, après abatage, MM. Schlezel et Merz trouvèrent, chez la vache, une entérite tuberculeuse avec caséification des ganglions mésentériques, bronchiques et médiastinaux, une pneumonie caséeuse de nature tuberculeuse et des granulations miliaires sur la plèvre.

Chez les deux veaux, il y avait tuberculisation des ganglions du cou et du mésentère.

Les sujets témoins étaient parfaitement sains.

L'auteur conclut à la transmissibilité de la tuberculose de l'homme au bœuf et à l'identité de la pommelière et de la tuberculose humaine.

Orth (2) a expérimenté sur trois veaux, trois porcs et trois chèvres éprouvés à la tuberculine, et leur a inoculé par différentes voies des cultures tuberculeuses provenant d'une caverne d'un phtisique. Sur les veaux, il a obtenu un résultat négatif, un résultat local et un résultat mortel en vingt-six jours, par péritonite spécifique. Deux porcs ont donné un résultat négatif; l'autre, abattu après trois mois et demi, avait des nodosités tuberculeuses dans le thymus et dans les poumons. Les chèvres ont présenté une tuberculose bien confirmée.

(1) Schottelius, *Münch. Med. Woch.*, 30 septembre 1902.
(2) Orth, *Berl. kl. Woch.*, n° 38, 1902.

Bang (1) inocula deux veaux dans les yeux, l'un avec des lésions de la rate d'un cobaye mort de tuberculose humaine, l'autre avec le pus d'un ganglion tuberculeux d'un enfant. Les deux opérés présentèrent, après une période inflammatoire passagère, des granulations tuberculeuses dans l'iris et, plus tard, dans les ganglions parotidiens. Abattus, l'un après sept semaines et l'autre après quatre mois et demi, les animaux n'avaient que les lésions locales précitées. Les cobayes inoculés avec les ganglions de la parotide succombèrent à la tuberculose généralisée. Bang conclut que la tuberculose humaine est transmissible au bœuf, mais qu'elle évolue plus lentement et d'une façon plus bénigne chez le bœuf que la tuberculose bovine véritable.

En inoculant la tuberculose de l'homme aux bovidés, Nocard (2) a obtenu des résultats qui se rapprochent assez bien de ceux rapportés par Koch et Schütz; mais le savant expérimentateur de Paris n'en a pas tiré les mêmes conclusions que ces derniers, ainsi que nous l'avons vu précédemment. D'autre part, il a pu déterminer la mort chez le mouton, la chèvre et le porc en leur communiquant la tuberculose au moyen de cultures de bacilles d'origine humaine.

Ses expériences de Pouilly-le-Fort, en 1900, avaient montré les accidents mortels à bref délai, produits chez les bêtes bovines par inhalation ou par inoculation dans le sang, les mamelles et la trachée de cultures de bacilles du bœuf qui, par voie digestive, avaient donné dans un cas un insuccès complet, et dans trois cas un succès tout relatif, puisque les lésions obtenues étaient insignifiantes et difficiles à découvrir sur deux animaux, et nulles sur le troisième qui avait cependant réagi à la tuberculine.

Les mêmes expériences pratiquées avec des cultures de bacilles humains, en injection dans les mamelles et dans les veines, n'ont produit que des lésions tuberculeuses locales, peu prononcées, mais virulentes. En effet, les cultures injectées dans un trayon donnèrent, après plusieurs mois, à peine une atrophie de la glande et un léger gonflement du ganglion correspondant, la santé générale restant normale, à part la sensibilité à la tuberculine qui était évidente. La lésion mammaire paraissait stationnaire et n'avoir aucune tendance à s'étendre.

Après l'injection dans la jugulaire de bacilles humains, Nocard n'a

(1) Bang, *Communication au Congrès des vétérinaires scandinaves*. (*Berl. thierärztl. Woch.*, n° 47, 20 novembre 1902.)

(2) Nocard, *Société de médecine vétérinaire pratique*. (*Presse vétérinaire*, novembre 1901.)

pas observé de symptômes morbides chez les bêtes inoculées, si ce n'est l'état mauvais du poil, l'amaigrissement et la réaction à la tuberculine. Sur un sujet abattu un mois après l'expérience, il n'y avait que des lésions insignifiantes avec bacilles vivants.

L'éminent professeur d'Alfort pense que s'il en est ainsi pour les deux modes les plus sérieux d'infection expérimentale, les autres procédés par inhalation et surtout par ingestion ont bien peu de chance de réussir.

Dans une autre série d'expériences, Nocard [1] a opéré avec des cultures de bacilles humains de trois origines différentes et très virulentes pour les cobayes et pour les lapins.

L'une de ces cultures, donnée en injection veineuse et en dilution faible, tuait rapidement les moutons, les chèvres et les porcelets; mais aucune des trois n'a réussi à tuer un seul des bovidés sains auxquels on les avait injectées par différentes voies et en quantités notables.

Ces expériences montrent que le bœuf, contrairement au mouton, à la chèvre et au porc, n'a pas pris la tuberculose humaine provenant de trois souches différentes; mais permettent-elles de conclure qu'il en est toujours ainsi? En expérimentateur consommé, Nocard n'a eu garde de tirer une conclusion aussi générale de quelques faits isolés; il savait d'ailleurs qu'avec certains types de bacilles tirés de l'homme on a réussi à infecter *parfois* le bœuf tout aussi bien que les autres animaux domestiques.

S. Arloing [2], notamment, a transmis la tuberculose humaine à sept chèvres et à trois ânes en leur injectant des cultures pures dans les veines; deux chèvres et un âne succombèrent aux progrès de la maladie. Chez tous, on trouva, à l'autopsie, des lésions graves dans les poumons, dans les ganglions thoraciques, et même dans le foie de l'un d'eux. Une génisse inoculée sous la peau du nez avec la même culture présenta une gomme tuberculeuse avec retentissement sur les ganglions sous-glossiens, mais sans extension viscérale.

Cette culture tuait le cobaye et infectait le lapin par injection intrapéritonéale.

Depuis lors, continuant ses recherches par la méthode intra-veineuse, Arloing [3] a isolé des cultures de bacilles humains de cinq souches différentes, avec lesquelles il a opéré sur autant de séries d'animaux, dont

(1) Nocard, *Revue générale de médecine vétérinaire*, 1er janvier 1903, p. 2.

(2) S. Arloing, *Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie de Lyon*, avril 1900, et *Revue de la tuberculose*, n° 3, 1901.

(3) S. Arloing, *Bulletin de l'Académie de médecine de Paris*, décembre 1901.

chacune comprenait : un ou deux veaux, deux moutons, une chèvre, des lapins et des cobayes.

Au moment de sa communication à l'Académie, le savant professeur de Lyon n'avait achevé que trois des cinq séries de ses expériences, d'où il résultait que l'inoculation avait donné des résultats positifs chez tous les sujets sans exception : tous avaient présenté de la toux, de la fièvre et une forte réaction à la tuberculine; quelques-uns étaient morts dans un état de dépérissement avancé, alors que d'autres paraissaient à peine touchés. Des lésions confluentes ou discrètes occupaient les poumons; le microscope en a révélé également dans le foie, dans la rate et même dans les reins : elles étaient donc généralisées.

Les trois sortes de bacilles humains ont paru avoir une égale virulence. Les jeunes animaux étaient plus sensibles que les vieux; les chèvres, plus résistantes que les veaux et les moutons. Les sujets malingres ou convalescents de la fièvre aphteuse ont montré une prédisposition plus grande que les autres.

En résumé, vingt-trois animaux ont été infectés avec des bacilles humains donnés par voie veineuse : quatre veaux ou taurillons, six moutons, dix chèvres, trois ânes.

L'éminent professeur a complété à la Conférence de Berlin le compte rendu de ses expériences, d'où il résulte que les cinq échantillons de bacilles humains isolés par lui ont tuberculisé le bœuf, mais à des degrés différents : deux ont été aussi virulents que les plus virulents des bacilles bovins; deux autres ont montré une virulence beaucoup moindre, au point que sans l'examen microscopique les lésions auraient passé inaperçues; enfin, le cinquième avait une virulence intermédiaire aux deux autres groupes.

Arloing, qui a toujours soutenu, à la suite de Chauveau, la thèse uniciste, tire un argument de plus de ses récentes expériences, dont il interprète les résultats variables par les différences plus ou moins notables dans l'activité des bacilles de la tuberculose humaine, fait qu'il avait déjà signalé précédemment dans deux importantes communications [1] à l'Académie des sciences de Paris.

Il avait fait voir, en effet, que les lésions ganglionnaires, dites scrofuleuses, et bon nombre de tuberculoses chirurgicales bien tolérées par les porteurs et assez facilement curables, étaient moins virulentes que la plupart des tuberculoses viscérales. Ces dernières infectent le cobaye et le lapin quand on les inocule sous la peau, tandis que les premières n'infectent que le cobaye; mais après plusieurs passages chez celui-ci,

[1] S. Arloing, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1884 et 1886.

un virus tuberculeux, d'abord incapable d'infecter le lapin, gagnait une virulence suffisante pour réaliser ce résultat.

On peut rapprocher des travaux d'Arloing, ceux non moins démonstratifs d'un savant expérimentateur hollandais, le Dr De Jong [1], de Leyde.

Dans un long et très intéressant mémoire, sur l'unicité de la tuberculose des mammifères, adressé, en 1902, au ministre des eaux, du commerce et de l'industrie des Pays-Bas, De Jong expose les résultats des nombreuses expériences qu'il a pratiquées afin de vérifier l'action pathogène des bacilles tuberculeux du bœuf et de l'homme.

En partant de cultures de bacilles humains et bovins de souches diverses et de virulence contrôlée, l'auteur est parvenu à transmettre la tuberculose indistinctement *à tous les animaux :* bœufs, moutons, chèvres, singes, chiens, etc., auxquels il avait injecté, par voie veineuse, des doses massives de virus, de façon à assurer l'infection, pour autant que les sujets fussent doués de quelque réceptivité vis-à-vis du germe inoculé. De Jong opéra aussi par injection intra-péritonéale.

Sept bovidés, âgés de 6 mois à 3 ans, furent tous infectés par des bacilles d'origine humaine; mais la maladie ne fut grave et étendue que sur un seul animal; chez quatre autres, elle manifesta des tendances régressives et chez les deux derniers, elle eut une allure assez progressive.

Quant aux bêtes inoculées avec des bacilles provenant du bœuf, elles présentèrent, dans les deux cas où l'expérience fut faite, une tuberculose grave, à localisation surtout pulmonaire, qui entraîna rapidement la mort.

Les deux sortes de bacilles peuvent donc infecter le bœuf; toutefois, la maladie d'origine bovine a un caractère plus grave et une évolution plus aiguë, tandis que celle résultant du bacille humain a une forme généralement plus bénigne et plus chronique. Il en a été de même chez la chèvre, le mouton, le chien, le singe et les petits animaux de laboratoire.

Ces expériences prouvent que les bacilles du bœuf sont plus virulents pour le bœuf que les bacilles de l'homme, mais qu'au fond les deux sont identiques dans leurs effets pathogènes. En tout cas, d'après l'auteur, les bacilles humains, quelque faible que soit leur virulence, sont toujours capables de produire la tuberculose chez les bovidés.

[1] De Jong, *La Semaine médicale*, 15 janvier 1902.

Lors de ses premières recherches, De Jong (¹) avait observé que la virulence des bacilles de l'homme était très variable, quoique toujours inférieure à celle des bacilles du bœuf; mais il a pu isoler, depuis, un bacille humain très actif, provenant d'une paysanne tuberculeuse ayant été en contact fréquent avec le bétail.

Un veau de 6 semaines, qui avait reçu, en injection dans la jugulaire, 6 centimètres cubes d'émulsion d'une culture de ce bacille, succomba au bout de dix-neuf jours, après avoir présenté une fièvre intense. Il portait des lésions tuberculeuses très étendues des poumons, des plèvres, du foie, de la rate, des reins et des ganglions lymphatiques, avec bacilles nombreux.

Une chèvre inoculée dans la jugulaire avec une dose de 5 centimètres cubes de la même émulsion, périt en douze jours, avec des tubercules dans les poumons, le foie et la rate.

Utilisant la même culture, Stuurman (²) a pratiqué, sur un jeune veau, une injection intra-pulmonaire, qui a amené la mort après trente et un jours, à la suite d'infection généralisée. L'autopsie permit de constater non seulement des tubercules dans tous les organes, mais encore une pommelière magnifique sur les deux feuillets de la plèvre.

Sur un second veau, l'injection de 5 centimètres cubes d'émulsion fut faite sous la peau du cou. Dès le lendemain, la tuméfaction du point inoculé augmenta de plus en plus, en même temps qu'apparut un engorgement ganglionnaire réuni à la tumeur primitive par un cordon de lymphangite. La mort survint au bout de cinquante-six jours. A l'autopsie, on trouva une tuberculose généralisée aux poumons, au foie, à la rate, aux reins et aux ganglions lymphatiques.

Cette expérience est particulièrement remarquable en ce qu'elle montre que, contrairement à l'affirmation de Koch, l'inoculation souscutanée au veau de bacilles de provenance humaine, ne détermine pas toujours une affection purement locale, mais entraîne parfois une tuberculose généralisée.

Le critérium donné comme signe distinctif des bacilles humains et des bacilles bovins, serait donc tout au moins inconstant et, par suite, insuffisant.

Cette conclusion est d'ailleurs confirmée par d'autres expérimentateurs et notamment par Ravenel, Max Wolf, Fibiger et Jensen, Spronck et Hoefnagel, etc.

(¹) De Jong, *La Semaine médicale*, 4 février 1903.
(²) Stuurmann, *Ibid.*

Max Wolf [1] rapporte une observation du service de von Leyden, concernant un homme mort de tuberculose primitive ulcéreuse de l'intestin, avec granulations miliaires du péritoine et de la rate, sans lésions des poumons ni des ganglions bronchiques, en d'autres termes, d'une tuberculose par infection alimentaire certaine.

Un cobaye auquel on avait injecté des matières tuberculeuses de cet homme, meurt après huit semaines et sert à inoculer, sous la peau du cou, un veau de 5 mois, éprouvé à la tuberculine. On observe chez cet animal une tuméfaction locale comme un poing; une réaction intense à la tuberculine, t° 41°5 C., après quatre semaines, ainsi qu'à une seconde épreuve de ce réactif, six semaines plus tard. La mort survient après quatre-vingt-cinq jours.

Autopsie : lésions typiques de pommelière dans les séreuses, dans la rate, dans le foie, etc.; foyer caséeux au cou et masses caséo-calcaires dans les ganglions pré-scapulaires. Partout des bacilles et des cellules géantes. Un cobaye inoculé meurt tuberculeux.

On peut tirer de cette observation la conclusion suivante : ou bien la tuberculose humaine a pu donner une tuberculose généralisée chez le bœuf; ou bien il s'agissait d'un cas de pommelière chez l'homme, et la maladie a pu être retournée au bœuf. Dans les deux hypothèses, il faudrait admettre l'identité de la tuberculose humaine et de la tuberculose animale.

Mais d'après Koch [2], le cas de Max Wolf n'aurait pas la portée qu'on lui a attribuée; en effet, les cultures pures des bacilles provenant du malade en question, ont montré une absence complète de virulence pour le bœuf, ainsi que le fait remarquer le savant directeur de l'office sanitaire de Berlin.

Toujours est-il que les lésions naturelles ont produit l'infection chez un veau; reste à voir pourquoi les cultures ont été inoffensives. Koch réserve à cet égard son opinion.

Spronck et Hoefnagel [3] signalent un cas de transmission à l'homme, par inoculation accidentelle, de la tuberculose bovine avec réinoculation expérimentale au veau.

Un ouvrier écorcheur, âgé de 63 ans, est atteint d'une tuberculose cutanée au niveau d'une plaie du doigt reçue au cours de l'autopsie d'une

(¹) MAX WOLF, *Deutsche med. Woch.*, 7 août 1902, et *La Semaine médicale*, 28 juillet 1902.

(²) KOCH, *Deutsche med. Woch.*, n° 48, p. 857, 1902.

(³) SPRONCK (prof.) et HOEFNAGEL, *La Semaine médicale*, 15 octobre 1902, p. 341.

vache phtisique; le ganglion cubital était entrepris. Près de deux ans plus tard, ces lésions reconnues de nature tuberculeuse par l'examen microscopique et par l'inoculation au cobaye, servent à des expériences sur le bœuf.

Un veau de 13 mois, tuberculiné préalablement, reçoit, en injection sous la peau du cou, une émulsion de pulpe splénique d'un cobaye de seconde série, inoculé avec le virus provenant des lésions de l'ouvrier soigné par Spronck. Dès le cinquième jour, apparaît au niveau de l'injection un gonflement dur et sensible, accompagné d'adénite cervicale du même côté. A partir du dixième jour, la température s'élève; le gonflement du cou augmente et devient fluctuant; le veau tousse et a de la diarrhée. On le sacrifie après deux mois. A l'autopsie, on trouve : à l'endroit inoculé, un granulome tuberculeux, gros comme un poing, creusé à son centre d'une caverne remplie de matière caséeuse ramollie; du même côté, un ganglion cervical énorme, dur, parsemé de foyers caséeux dans ses deux couches; pas d'épanchement thoracique, mais sur la plèvre viscérale, de nombreux tubercules gris dont les plus gros ont un centre opaque, blanc jaunâtre. Les poumons présentent des nodosités semblables, du même âge, avec aréole inflammatoire. Des tubercules caséeux, non calcifiés, se rencontrent également dans les ganglions bronchiques et médiastinaux qui sont hypertrophiés. Enfin, il existe de fins tubercules disséminés dans le foie, la rate et les reins. Rien ailleurs.

L'examen microscopique fait voir, dans toutes ces lésions, des cellules géantes et de nombreux bacilles. Les cobayes inoculés meurent tuberculeux.

Les auteurs concluent de leur observation que le bacille du bœuf conserve longtemps sa virulence dans l'organisme de l'homme. Pour eux, les bacilles de la pommelière et de la tuberculose humaine ne sont que des races d'une même espèce microbienne. Par son passage sur le bœuf, le bacille humain peut acquérir les propriétés du bacille bovin et inversement. L'exemple cité prouverait que pour cela il faut probablement des années et plusieurs passages avant que le bacille bovin soit devenu, dans l'organisme humain, identique au bacille de la tuberculose de l'homme.

Cela expliquerait la virulence, pour les bovidés, de certains bacilles humains d'origine bovine plus ou moins récente.

Fibiger et Jensen [1] ont surtout contribué à faire la démonstration de

[1] FIBIGER et JENSEN, *Münch. klin. Woch.*, 22 septembre 1902.

la virulence variable, mais parfois très grande, des bacilles de l'homme vis-à-vis du bœuf.

Les savants expérimentateurs danois ont vérifié l'action sur les bovidés, du virus tuberculeux humain provenant de cinq sujets différents :

Premier cas. — Une femme de 43 ans meurt, le 22 avril 1900, de tuberculose ulcéreuse de l'intestin avec caséification des ganglions mésentériques et lésions accessoires du côté de la plèvre et des ganglions bronchiques. D'après les caractères et la distribution des altérations, on pouvait supposer une infection d'origine alimentaire.

Un veau de 2 à 3 mois reçoit, en injection directe dans la poitrine, une émulsion de ganglions mésentériques renfermant des bacilles de Koch et provenant de la malade qui fait l'objet de l'observation ci-dessus. Après six mois, l'animal qui était resté bien portant en apparence, est abattu et trouvé porteur d'une adhérence pleurale avec quelques modules tuberculeux au point inoculé.

Donc, résultat positif local.

Deuxième cas. — Une jeune femme de 23 ans qui avait eu des ganglions tuberculeux au cou, vers l'âge de 11 ans, présenta dans la suite et successivement des lésions du côté du péritoine, de l'intestin et de la poitrine. A sa mort, l'autopsie confirma l'observation clinique.

Un veau de 3 mois, n'ayant pas réagi à la tuberculine, est inoculé dans le ventre avec une émulsion de rate de cobaye infecté avec les lésions de cette femme. Abattu après cinq mois d'observation, le jeune bovin est trouvé atteint de lésions tuberculeuses, récentes et typiques, du péritoine et de quelques végétations sur la plèvre viscérale. Rien dans les poumons, le foie, la rate ni dans les reins.

Résultat positif, mais encore peu grave, à raison peut-être de la trop courte durée de l'observation.

Troisième cas. — Un enfant de 6 ans, sans antécédents familiaux, meurt de tuberculose digestive : les amygdales, les ganglions cervicaux, bronchiques et mésentériques présentent des tubercules caséeux; les poumons, le foie, la rate et les reins sont farcis de tubercules miliaires; l'intestin offre des ulcérations typiques.

Un veau de 2 à 3 mois, éprouvé à la tuberculine, reçoit dans le péritoine une émulsion de la rate d'un cobaye infecté avec les lésions de l'enfant. Rien pendant trois semaines, puis fièvre modérée, continue durant plusieurs semaines. Le sujet est sacrifié après trois mois et son autopsie donne : tuberculose typique du péritoine avec nodules atteignant jusqu'au volume d'une noisette; lésions tuberculeuses sur le foie

boration de P. Römer et de G. Ruppel. Tout en visant d'une manière plus spéciale la prophylaxie de la maladie par une méthode pratique d'immunisation, l'illustre savant de Marbourg est arrivé à son but principal, tout au moins pour ce qui concerne les bovidés; mais il a démontré du même coup la possibilité de transmettre une tuberculose mortelle au bœuf, au porc et à la chèvre, en partant de cultures pures de bacilles tirés de l'homme.

Nous avons déjà invoqué ce travail à propos des caractères bio-chimiques des bacilles tuberculeux des différentes espèces; nous en avons donné, d'autre part, une analyse critique détaillée dans les *Annales de médecine vétérinaire*, d'août 1902.

Pour le moment, nous ne voulons en retenir que la partie relative à l'action infectante du virus de la tuberculose humaine vis-à-vis des animaux.

Behring constate d'abord que la virulence des bacilles tuberculeux, en général, et de ceux de l'homme, en particulier, est inconstante à l'état de nature et susceptible de renforcement comme aussi d'atténuation, par les cultures sur les milieux artificiels ou par les passages sur des animaux appropriés. Certaines cultures de bacilles de Koch, provenant de la poule ou de l'homme, ou même du bœuf, ne provoquent aucun trouble sérieux chez les jeunes bovidés exempts de tuberculose antérieure; mais chez les malades, elles donnent une réaction identique à celle de la tuberculine.

A l'Institut de Marbourg, on possédait une culture tuberculeuse qui fut injectée, dans l'espace de six ans, à plus de vingt bêtes bovines, par voie sous-cutanée, sans jamais produire de lésions appréciables à l'autopsie des sujets abattus après plusieurs mois; en injections intrapéritonéales, cette culture ne produisait qu'exceptionnellement une infection mortelle chez le veau.

Sur quatre bœufs et trois veaux inoculés avec des bacilles humains, Behring observa quatre fois des lésions à tendance régressive et deux fois des lésions progressives.

En prenant comme point de repère de la virulence d'un bacille quelconque son action pathogène pour le bœuf, Behring a constaté que le bacille humain est moins actif que le bacille bovin; c'est le cas aussi quand on opère sur la chèvre, mais alors le virus humain se renforce après son passage par cet animal. Il a isolé cependant des spécimens de bacilles de l'homme montrant une virulence équivalente et même supérieure à celle de la plupart des bacilles de provenance bovine.

Et la souche humaine même qu'il a employée comme vaccin pour le bœuf, à cause de son pouvoir infectant peu considérable, il a pu la modi-

fier par des passages sur le cobaye, la chèvre et le bœuf, de façon à lui communiquer une activité suffisante pour produire une infection grave et même mortelle chez les bovins. On peut suivre la filiation généalogique de ce spécimen de bacille tuberculeux de l'homme, comme de bien d'autres, d'ailleurs, dans les tableaux synthétiques fort éloquents qui accompagnent le travail de Behring. On y voit notamment que ces bacilles, provenant des crachats d'un phtisique, ont été inoculés en série à de nombreux cobayes; repris dans la rate d'un de ceux-ci, ils ont été cultivés sur sérum et ont donné la culture 1, représentant le vaccin antituberculeux pour le bœuf. Cette culture tue le cobaye et le lapin, rend malades le porc, la chèvre et le cheval, même à très faibles doses; une assez grande quantité, mais ne dépassant pas 0.01 gramme, produit des troubles manifestes avec fièvre et sensibilité à la tuberculine, mais passagers chez le bœuf auquel on l'inocule.

Cette même culture 1, âgée de 14 jours, très riche en bacilles, est inoculée à plusieurs reprises dans les veines d'une chèvre qui meurt et dont la rate sert à inoculer, en série nouvelle, trois cobayes; la rate du dernier de ces animaux donne sur sérum une culture 2, lente et peu riche, dont 1 gramme inoculé dans la veine jugulaire d'un bœuf détermine la mort de celui-ci, après un mois environ. Le poumon du bœuf sert à préparer sur sérum une culture 3.

Or, ces mêmes bacilles humains qui, en culture 1, provoquaient chez le bœuf, suivant les doses, des troubles insignifiants ou sérieux, mais toujours suivis de rétablissement, acquièrent, dans les cultures 2 et 3, une virulence telle que, même à la dose de 0.01 gramme, ils produisent par injection veineuse des accidents toujours fort graves et même la mort, dans un délai moyen de quatre semaines. Ils tuaient également le porc en peu de temps, dix-huit jours environ.

Des cultures d'origine bovine ayant passé par le cobaye et le porc, tuaient le bœuf en vingt-six jours, à la dose de 0.025 gramme donnée par les veines, absolument comme les cultures d'origine humaine 2 et 3 ci-dessus.

Le passage par le cobaye, par la chèvre puis par le bœuf a donc suffi pour hausser la virulence du bacille de l'homme à la hauteur de celle du bacille du bœuf, qui, d'une manière générale, d'après Behring [1], représente la plus haute virulence connue. Aussi, considère-t-il la thèse de l'innocuité de la pommelière pour l'homme, comme ne tenant pas debout. Pour lui, au contraire, les bacilles bovins sont, *ceteris paribus*, plus dangereux pour l'homme que les bacilles humains eux-mêmes

[1] BEHRING (VON), *Berliner thierärzt Woch.*, 20 novembre 1902.

Et si, dans la réalité sociale, la tuberculose de l'homme est plus préjudiciable pour l'homme que la *Perlsucht*, ce n'est pas par suite d'une question de virulence particulière, mais plutôt par suite des conditions dans lesquelles l'infection a lieu, celle-ci étant surtout interhumaine. Car c'est vraiment pour la tuberculose, que se justifie l'adage : *homo homini lupus.*

Tout récemment Westenhöfer [1] et Max Wolff [2] ont communiqué chacun un nouveau cas d'infection du bœuf par la tuberculose de l'homme.

D'après *La semaine médicale*, dans l'expérience de Westenhöfer, il s'agit d'un veau de trois à quatre mois, ayant donné une réaction négative à la tuberculine et chez lequel une injection, sous la peau, de matières infectieuses provenant d'une fillette de quatre ans, morte de tuberculose intestino-mésentérique, produisit, en quinze jours, un abcès qui ne renfermait pas de bacilles de Koch, mais seulement des streptocoques et des formes colibacillaires. L'animal eut plus tard un bubon inguinal, sans présenter aucun trouble général et sans cesser de gagner en poids; toutefois, une injection de tuberculine détermina une élévation de température qui dura quarante-huit heures. Ce veau fut sacrifié au bout de quatre mois environ; on reconnut à l'autopsie des nodules typiques de la pommelière avec tendance à la calcification et à la caséification; ils renfermaient des bacilles tuberculeux.

Le cas de Max Wolff concerne un veau infecté au moyen de crachats.

Réflexions et conclusions.

Toutes ces recherches sur l'action infectante des bacilles tuberculeux de l'homme et des autres mammifères, vis-à-vis des grands animaux domestiques doués de réceptivité pour la tuberculose, nous mettent en présence d'un nombre très considérable de faits précis, constatés par des expérimentateurs également habiles et consciencieux. On ne saurait donc rien objecter contre de pareils documents; leur signification est formelle; seule leur interprétation peut différer, mais ceci est le côté accessoire de la question.

Certes, les faits que nous avons recueillis dans la longue bibliographie qui précède, sont loin d'être concordants et uniformes. Mais pouvait-il en être autrement, étant donnés les différents facteurs qui

[1] Westenhöffer, *Société de médecine de Berlin*, 18 mars 1903

[2] Max Wolff, *Ibid.*

interviennent dans un problème aussi complexe que l'infection expérimentale?

Outre le manque d'homogénéité dans la technique et dans les matériaux employés pour les inoculations, il faut compter avec deux facteurs essentiels, mais très variables : la réceptivité du terrain (espèce, race, individu ou organe) et la virulence des bacilles tuberculeux.

On conçoit combien doivent différer les résultats obtenus suivant les combinaisons multiples auxquelles peuvent donner lieu un si grand nombre d'éléments, surtout si les expérimentateurs ne se mettent pas d'accord sur un plan déterminé de recherches.

Ce qu'il importe de considérer ici, c'est surtout la virulence des bacilles tuberculeux. Or, celle-ci s'est montrée inconstante et variable à l'état de nature, dans des limites plus étendues qu'on ne le croyait autrefois.

Cette variabilité s'observe non seulement pour les bacilles des différentes espèces animales, mais aussi pour ceux provenant d'une même espèce. Et sous ce rapport, la virulence des bacilles humains a été reconnue comme beaucoup plus inégale vis-à-vis des animaux que celle des bacilles bovins.

Ne pouvant porter sur la qualité du virus, puisque celle-ci est spécifique, la variabilité est d'ordre purement quantitatif. Sans cesser jamais d'être lui-même, le bacille de Koch se modifie sous l'influence du milieu. Par des passages répétés et prolongés dans l'organisme des différents animaux, et accessoirement dans des milieux artificiels de culture, il subit, sans en franchir les limites, les lois de la variabilité de l'espèce, commune à tous les êtres vivants, et bien mise en évidence par Pasteur pour la plupart des microorganismes.

La virulence du bacille tuberculeux s'atténue ou se renforce d'une façon plus ou moins prononcée, suivant le terrain qui lui sert d'habitat et le temps pendant lequel celui-ci a agi. En général, mais non toujours, le plus haut degré de virulence est représenté par le bacille du bœuf, pour la plupart des animaux. Communément, et vis-à-vis du bétail, celui de l'homme paraît plutôt une forme atténuée, quelquefois jusqu'au degré de saprophyte; mais en repassant par le bœuf ou d'autres animaux, la chèvre notamment, sa virulence se relève et peut atteindre l'énergie du bacille bovin qui n'est aussi bien qu'un bacille humain renforcé. Inversement, il est probable que le bacille du bœuf, par son passage sur l'homme, se modifie également, mais d'une manière lente et dans le sens de l'atténuation; c'est pourquoi, peut-être, les bacilles de l'homme présentent des degrés de virulence si variables, le plus haut correspondant aux bacilles retirés des ganglions mésentériques d'enfants, et qu'on

a considérés comme des bacilles bovins d'introduction récente et n'
pas encore subi l'action profonde du milieu nouveau.

Il est bien entendu que le degré de virulence d'un bacille quelc
étant tout relatif, nous n'avons envisagé ici que la virulence me
d'après les effets produits sur le bœuf, choisi en quelque sorte c
réactif.

Quoi qu'il en soit de ces considérations interprétatives, si nous e
nons les faits tels qu'ils sont et pour ce qu'ils valent, nous cons
d'abord que les inoculations à tous les grands animaux domestiq
avec des bacilles humains ou bovins indistinctement, ont donn
résultats positifs et des résultats négatifs ou douteux.

Au point de vue de la question de principe, dans un sens absol
faits positifs, seuls, ont une autorité décisive; les faits négatifs n'
viennent que comme correctifs, établissant la mesure suivant laque
premiers sont significatifs.

Or, la tuberculose de l'homme, tout comme la tuberculose du b
pu être inoculée à différents mammifères, aux bovidés notammen
reproduit chez ceux-ci une tuberculose analogue à la maladie nat
propre à ces animaux, soit dans sa forme localisée, soit dans sa
généralisée.

Les expériences de Chauveau, Bollinger, Arloing, Thomassen,
pine, et surtout celles de Ravenel, Fibiger et Jensen, Max Wolf, De
Stuurman, Behring, etc., ne laissent aucun doute à cet égard : en p
du virus humain, tous ces savants ont pu communiquer au bétai
tuberculose généralisée.

Par contre, plusieurs expérimentateurs, à l'exemple de Ko
Schütz, n'ont pas réussi à infecter le bœuf avec les bacilles de l'ho
ou n'ont obtenu qu'une infection régionale, souvent abortive.
Dammann, Smith, Dinwiddie, Frothingham, Gaiser, Moëller, Cipo
Nocard, comme nous-même, sont dans ce cas.

Il s'agit ici de résultats tout à fait négatifs et de résultats partiels
lifiés parfois de douteux.

Ces derniers seuls prêtent à discussion, en tant que faits docu
taires : les uns les rangent parmi les résultats négatifs parce
correspondent à une infection simplement localisée, souvent régr
et par suite abortive; les autres les considèrent comme des rés
positifs parce qu'il y a infection quand même, si minime soit-elle.

Puisqu'elles renferment des bacilles encore pourvus de virulen
ne peut affirmer, d'ailleurs, que ces lésions localisées au point d'i
lation — surtout quand elles ont déjà retenti sur les ganglions
sins — n'étaient pas susceptibles de s'accoître et de se généralise

le temps; car, en définitive, elles ne diffèrent pas de certaines lésions naturelles de l'homme ou du bœuf, ayant parfois une faible tendance à se propager et témoignant, au contraire, d'une propension évidente vers la guérison. Elles ne diffèrent pas non plus de certaines formes d'infection locale obtenues expérimentalement chez les bovidés inoculés avec le virus même de la pommelière. Ces formes, dites tuberculoses bénignes ou latentes inactives, sont loin d'être des raretés pathologiques. Heureusement !

Mais ce point de controverse ne change pas la valeur des résultats incontestablement positifs qui affirment la transmission au bétail de la tuberculose humaine, ni celle des faits négatifs qui affirment non moins catégoriquement que la maladie de l'homme n'a pu être communiquée expérimentalement au bœuf.

Ce sont ces derniers qui ont jeté le doute sur l'identité de la tuberculose humaine et de la tuberculose animale, ou qui ont servi de prétexte pour nier cette identité. Et, de fait, certains résultats expérimentaux sont tellement manifestes à cet égard, qu'ils sont de nature à ébranler les convictions insuffisamment fortifiées par d'autres documents. Il en est ainsi, notamment, pour des expériences pratiquées parallèlement sur le bœuf avec le virus humain et le virus bovin. Les résultats obtenus dans ces conditions ont établi parfois un contraste frappant entre la virulence considérable et habituelle de la pommelière et la virulence faible ou même nulle de la tuberculose humaine.

Mais on n'a observé des résultats aussi régulièrement opposés qu'en opérant sur un nombre restreint d'animaux et qu'en utilisant une seule et même souche de chaque type de bacilles. On a même objecté que certaines cultures pourraient avoir été affaiblies par le vieillissement, celles d'origine humaine étant les plus sensibles à cette action.

Car, dès qu'on agrandit le champ des expériences et qu'on varie les spécimens de virus ainsi que les procédés d'inoculation — les méthodes par injection dans les veines, dans le péritoine et par inhalation étant plus propices à l'infection que les méthodes par la peau ou le tube digestif —, on doit reconnaître que *parfois* la virulence de *certains* bacilles humains se montre égale, sinon supérieure, à la moyenne de virulence des bacilles bovins.

La même remarque est applicable aux inoculations comparatives sur le porc, la chèvre, le cheval, etc.; mais, chez ceux-ci, le contraste des résultats n'a jamais atteint le même degré que chez les bovidés.

La tuberculose humaine, inoculée à l'âne par voie veineuse, donne aussi des tubercules vrais avec réaction à la tuberculine (Arloing), et on sait combien l'âne est résistant, même à la tuberculose bovine !

De sorte que si on fait appel à des statistiques étendues, on constate que le virus humain et le virus bovin sont l'un et l'autre infectants pour tous les mammifères auxquels on les a inoculés, mais qu'ils le sont d'une manière inégale, voilà tout; qu'en d'autres termes, leur virulence est spécifiquement la même, mais diffère par son intensité relative, variable d'ailleurs, laquelle est régulièrement plus considérable pour le virus de la pommelière qui représente ici non seulement celui de la tuberculose bovine, mais encore celui des autres tuberculoses animales.

Cette relation de virulence respective des bacilles humains et bovins, nous la trouvons exprimée en chiffres dans un travail tout récent d'un élève du professeur Arloing, M. le Dr Pupier [1]. Dans son excellente thèse inaugurale, l'auteur a réuni sous forme de tableaux récapitulatifs l'ensemble des documents publiés, et, du relevé général qu'il en a dressé, il résulte que sur 171 expériences d'inoculation de la tuberculose humaine aux grands animaux, on compte 56 insuccès; tandis que sur 106 expériences analogues pratiquées avec la tuberculose bovine, le nombre des insuccès n'est que de 7.

Il est à remarquer que plusieurs de ces résultats négatifs se rapportent à des essais d'infection par les voies digestives, lesquelles opposent une grande résistance à la pénétration des bacilles tuberculeux quels qu'ils soient.

Conclusions.

Des faits qui précèdent, nous croyons pouvoir conclure que :

1° En général, et en opposition avec la pommelière, la tuberculose humaine se transmet assez rarement et assez difficilement aux bovidés, quels que soient les matériaux et les procédés d'inoculation employés;

2° D'ordinaire, la tuberculose humaine ne produit chez le bœuf que des lésions locales; parfois, cependant, elle donne lieu, chez cet animal, à une infection généralisée semblable à la maladie naturelle;

3° Cette même différence entre la tuberculose humaine et la tuberculose bovine existe également, mais à un degré beaucoup moindre, vis-à-vis du porc, de la chèvre et du cheval;

4° Parfois aussi, la tuberculose bovine est peu virulente pour le bétail et, suivant les conditions où elle est inoculée, elle peut même se montrer tout à fait inoffensive ou ne donner qu'une infection locale;

5° Indirectement, le fait pour certains bacilles humains d'infecter le

[1] E. Pupier, *De l'unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose animale.* Thèse de Lyon, 1903.

bœuf, conduit à admettre que le bœuf a dû d'abord infecter l'homme, ou bien que le virus humain est parfois aussi virulent pour le bœuf que le virus bovin lui-même, c'est-à-dire que les deux virus sont spécifiquement identiques;

6° Les bacilles de l'homme et du bœuf différeraient seulement par le degré habituel de leur virulence respective, ce qui paraît en rapport avec la variabilité de l'espèce bacille de Koch, suivant les milieux qui lui ont servi d'habitat; à moins que — conformément à une pure hypothèse que nos connaissances sur les virus atténués nous permettent d'écarter — il n'existe parmi les bacilles humains plusieurs espèces distinctes, dont une au minimum serait identique aux bacilles bovins.

c) *Action comparée de la tuberculose de l'homme et de la tuberculose des animaux sur le singe.*

Les expériences pratiquées sur le singe ont eu surtout pour objectif de faire servir cet animal de remplaçant pour l'homme, auquel on rapportait tous les résultats obtenus.

Évidemment, on peut toujours contester la légitimité de ce rapprochement, et invoquer contre lui la résistance qu'offre le singe à certaines maladies de l'homme, à la syphilis notamment. La réciproque pourrait donc être possible. Mais il faut reconnaître que la syphilis est une maladie exclusive à l'espèce humaine, alors que la tuberculose, au contraire, est une zoonose : elle est commune au singe et à l'homme, qui y sont tous deux très sensibles et qui offrent, d'ailleurs, sous bien d'autres rapports, une grande parenté pathologique et physiologique. D'après Grünbaum, le sérum sanguin des singes anthropoïdes, notamment, se comporte seul comme celui de l'homme dans les réactions bio-chimiques, alors que celui des lémuriens comme celui des autres animaux montre des propriétés spécifiques différentes.

Certains expérimentateurs, ainsi que nous l'avons fait nous-même, ont donc pris le singe au lieu et place de l'homme, et ont cherché à transmettre à cet animal, soit la tuberculose bovine, soit la tuberculose humaine, par tous les moyens habituels utilisés pour obtenir l'infection. Nous devons dire de suite que tous y ont réussi; mais, en général, la virulence des bacilles bovins s'est montrée supérieure à celle des bacilles humains, tant sous le rapport de la durée de la maladie communiquée que sous le rapport de la gravité de ses lésions. Ce fait a été invoqué pour attribuer à la tuberculose animale — à la tuberculose du bœuf surtout — un pouvoir infectant vis-à-vis de l'homme, supérieur à celui de la tuberculose humaine.

Grünbaum ([1]), de Liverpool, avec la collaboration du professeur Boyce, a obtenu l'infection chez des singes anthropoïdes, et notamment chez le chimpanzé, auxquels il avait injecté une émulsion de mamelle tuberculeuse de vache. Les lésions produites sur les sujets d'expérience donnèrent la tuberculose à des cobayes de contrôle.

Les recherches des mêmes auteurs, relativement à l'action du lait bacillifère, n'étaient pas terminées au moment de leur communication.

Au point de vue de la réceptivité de l'homme pour la tuberculose du bœuf, on peut déjà accorder une grande signification au premier résultat acquis, si on considère, avec l'auteur, que le chimpanzé prend aussi le typhus et est susceptible de contracter l'ankylostomasie duodénale, deux maladies propres à l'espèce humaine.

Schweinitz et Schröder ([2]), Salmon ([3]), De Jong ([4]), Koch et Schütz ([5]) ont également communiqué la tuberculose au singe et ont reconnu une activité plus considérable au virus du bœuf qu'à celui de l'homme.

D'autre part, Imbach ([6]) a observé la tuberculose sur deux singes nourris au lait de vaches atteintes de pommelière.

Nocard ([7]), plus récemment, a publié un ensemble de recherches sur le même sujet. Dans une première série d'expériences, six singes nouvellement débarqués sont divisés en deux lots, dont un composé de trois sujets servant de témoins. Les trois autres reçoivent dans leur nourriture, le premier à trois, le deuxième et le troisième à cinq repas, chaque fois 10 centigrammes de bacilles secs et pulvérisés de tuberculose bovine, en culture en bouillon peptoné-glycériné, datant de six semaines. Tous trois deviennent tuberculeux après deux à trois mois et, à l'autopsie, présentent, dans l'intestin, des ulcères et des nodosités; dans les ganglions mésentériques, dans le foie, dans la rate et le péritoine, des lésions tuberculeuses riches en bacilles; les poumons sont peu ou même pas atteints.

([1]) Grünbaum, *Verhandlungen der ständigen Tuberculose-Commission der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte in Hamburg*, 7 septembre 1901, p. 36).

([2]) Schweinitz et Schröder, *American Medecine*, 4 janvier 1902.

([3]) Salmon, d'après *Deutsche thierärzt. Woch.*, 1902.

([4]) De Jong, *loc. cit.*

([5]) Koch et Schütz, *Rapport au ministre d'Allemagne* (*loc. cit.*).

([6]) Imbach, *British med. Journal*, 1884.

([7]) Nocard, *Presse vétérinaire*, 30 avril, 31 mai et 30 novembre 1902

Quant aux trois singes témoins, ils sont indemnes de tuberculose.

Dans une seconde série composée de quatre singes répartis en deux lots, Nocard fait prendre, à dix repas et en quantité égale, aux uns des bacilles bovins et aux autres des bacilles humains. Des deux premiers, l'un meurt prématurément avant l'infection, le second succombe rapidement à des lésions généralisées, alors qu'à ce moment les deux singes de la série humaine étaient encore bien portants et continuaient à gagner en poids. Sacrifiés, ceux-ci montrent de la tuberculose des ganglions mésentériques, quelques petits foyers caséeux des poumons et, pour l'un seulement, quelques lésions spécifiques de l'intestin et de la rate.

La pulpe des ganglions d'un singe de la série bovine, reportée chez les bovidés, s'est montrée d'une virulence très inférieure à celle de la culture originelle, mais suffisante cependant pour rendre tuberculeux les animaux inoculés.

Nocard constate la grande virulence du bacille bovin et la grande réceptivité du singe pour ce bacille, même en ingestion. Or, le singe se comportant comme tous les autres mammifères à l'égard de la tuberculose du bœuf, il n'est pas permis de supposer qu'il en est autrement pour l'homme. Le bacille bovin s'est montré plus virulent et a tué beaucoup plus vite que le bacille humain. Cela étant, Nocard pense que l'enfant qui prend du lait non bouilli de vache atteinte de mammite tuberculeuse, est extrêmement exposé à l'infection.

Ces faits signalés par Nocard concordent avec les expériences de Ravenel [1]. Celui-ci en arrive également à cette conclusion que le bacille bovin provoque chez le singe des lésions plus graves et plus aiguës que ne le fait le virus humain. Qu'on en juge par les résultats suivants :

Deux singes inoculés sous la peau avec une culture obtenue avec des bacilles du lait d'une vache tuberculeuse, meurent respectivement après 33 et 37 jours ; deux autres singes, inoculés de la même manière avec une égale quantité d'une culture de crachats humains, ont eu une survie de 54 à 96 jours.

Les mêmes cultures, données comparativement à deux singes par les voies digestives, ont amené la mort, la première après 42 et la seconde après 92 jours.

Cipollina [2] a infecté le singe avec du lait bacillifère de vache et a produit une tuberculose généralisée sans lésions intestinales.

(1) Ravenel, *Journal of Comp. Pathology and Therapeutics*, juin 1902.
(2) Cipollina, *Berliner klin. Woch.*, n° 8, 1903.

On verra plus loin, dans le compte rendu de nos propres expériences sur le singe, les résultats que nous avons obtenus et les conclusions que nous avons cru pouvoir en déduire.

Retenons pour le moment de ce qui précède que le singe a pu être infecté indifféremment par le virus tuberculeux de l'homme et par celui du bœuf, ce dernier étant le plus actif pour lui comme pour la plupart des animaux; aussi est-il permis de se demander si l'homme, auquel l'expérience s'arrête, ne se trouve pas dans le même cas que les autres mammifères, que le singe notamment, vis-à-vis du virus de la pommelière.

C'est ce que nous allons examiner.

CHAPITRE II.

Documents relatifs à l'action pathogène des bacilles tuberculeux des animaux vis-à-vis de l'homme.

Nous venons de voir que le virus de la tuberculose humaine est, en général, mais non toujours, peu actif pour les bovidés. Cela étant, peut-on en inférer que, réciproquement, le virus de la pommelière a une action faible ou nulle sur l'homme? Non, assurément; un pareil raisonnement n'est pas admissible *a priori*; il est, d'ailleurs, contraire à nos connaissances générales sur l'infection. Il existe, en effet, des maladies pour lesquelles une déduction analogue est infirmée par le contrôle expérimental. Le rouget du porc, par exemple, est dans le même cas vis-à-vis du lapin : son bacille, une fois acclimaté chez le lapin, acquiert pour celui-ci une virulence extraordinaire, mais il perd en même temps sa virulence pour le porc. En d'autres termes, le porc transmet le rouget au lapin, tandis que le lapin ne le transmet plus au porc. Ce qui est vrai pour cette maladie est vrai aussi pour d'autres et peut-être pour la tuberculose : si l'homme n'infecte pas le bœuf, rien ne prouve que le bœuf n'infecte pas l'homme.

D'un autre côté, on ne peut guère déduire qu'une présomption en faveur de la virulence des bacilles bovins pour l'homme, de ce fait que le virus de la pommelière s'est montré plus actif pour la plupart des animaux que le virus de la tuberculose humaine.

Pour vérifier ce qui existe réellement à cet égard, peut-être faudrait-il avoir recours à l'expérience directe sur l'homme lui-même. Mais cela est-il indispensable? Non, car à défaut de ce moyen de contrôle, irréali-

sable d'ailleurs, nous pouvons nous en rapporter aux inoculations accidentelles de la tuberculose animale à l'homme, soit par les plaies, soit par le tube digestif, soit par toute autre voie propice à l'infection, si tant est que les expériences sur le singe ne soient pas rigoureusement valables à ce point de vue.

Mais les faits de l'espèce appartiennent presque tous à l'observation clinique et ne possèdent, par conséquent, qu'une autorité relative, insuffisante pour imposer une conclusion ferme, à l'abri de toute objection. Cependant, parmi les observations recueillies, il en est qui ont la précision de véritables expériences les mieux combinées et qui ont une valeur incontestable, sortant des probabilités ordinaires.

Dans cette catégorie de faits précis, rentrent notamment la plupart des inoculations au niveau des plaies cutanées et quelques observations d'infection *ab ingestis*.

Quant aux autres, on ne peut leur accorder qu'une signification douteuse, pour ainsi dire inutilisable dans un débat scientifique. C'est ce que nous allons voir, du reste, par l'exposé critique qui va suivre.

1° Transmission de la tuberculose animale a l'homme par inoculation cutanée.

Bien que l'infection tuberculeuse par la peau échoue souvent, même dans les expériences pratiquées avec des virus sûrement actifs partout ailleurs, la littérature médicale contient un grand nombre d'observations positives de tuberculisation cutanée chez l'homme.

Ces observations se rapportent surtout à des accidents professionnels survenus chez des vétérinaires, des bouchers, des équarrisseurs, etc., par suite du contact de plaies récentes avec des matières infectantes d'origine animale.

Il existe, en outre, comme fait contradictoire, la fameuse expérience réalisée à Königsberg, il y a une vingtaine d'années, et que Baumgarten (1) a fait connaître dans un travail sur les rapports existant entre la pommelière et la tuberculose humaine.

S'inspirant de l'autorité de Rokitansky, lequel affirmait alors l'incompatibilité du cancer et de la tuberculose, un médecin, mort aujourd'hui, pratiqua, dans un but thérapeutique, des injections sous-cutanées d'une culture de bacilles de Koch à six cancéreux incurables. A défaut de culture de provenance humaine, le praticien utilisa une culture de bacilles bovins, ce qui semblait indifférent à cette époque où l'unicité de la tuberculose n'était pas contestée.

(1) Baumgarten, *Berl. klin. Woch.*, n° 35, 1901.

Malgré la grande quantité de virus introduit sous la peau, il ne se produisit que de petits abcès suivis de guérison, sans autres accidents locaux ou généraux, ainsi que les autopsies le démontrèrent plusieurs mois plus tard, la carcinose ayant eu son dénouement habituel, en dépit du procédé nouveau.

Personne, jusqu'ici, n'avait considéré cette observation comme un argument contre la doctrine régnante de l'identité de la tuberculose chez les différentes espèces; aujourd'hui, on en fait grand état pour mettre en évidence à la fois l'innocuité des bacilles bovins vis-à-vis de l'homme et le défaut de virulence des bacilles humains pour les bovidés, ainsi qu'il résulte de certains documents expérimentaux.

L'objection qui lui a été opposée en invoquant l'incompatibilité cancéro-tuberculeuse n'a pas de valeur, car la coïncidence du cancer et de la tuberculose a été constatée non seulement chez le même individu, mais encore dans le même organe.

D'autre part, on a attribué le résultat négatif de l'expérience, au mode défavorable d'inoculation et au peu de virulence pour l'homme de l'échantillon de bacilles bovins dont il a été fait usage.

Cette remarque est peut-être justifiée : la peau, grâce à ses moyens de défense et aussi à sa température basse, convient mal à la pullulation des bacilles tuberculeux; en second lieu, la virulence de ceux-ci est assez inégale.

En effet, comme nous le verrons plus loin, les inoculations accidentelles par les plaies souillées par le virus tuberculeux, tant humain que bovin, quand elles ne sont pas tout à fait inoffensives, ne produisent, d'ordinaire, que des lésions locales, facilement curables, même sans intervention thérapeutique; mais parfois aussi, les troubles locaux, d'abord insignifiants, sont suivis d'accidents généralisés. Il est vrai qu'à Königsberg, il s'agissait d'une injection dans l'hypoderme et d'une culture, circonstances autrement favorables à l'infection que celles réalisées dans les cas de blessures plus ou moins superficielles, mises en rapport avec des organes porteurs de lésions tuberculeuses.

Quoi qu'il en soit, à cette observation négative de Baumgarten, on a opposé toute une série de faits plus ou moins probants en faveur de la transmissibilité de la tuberculose bovine à l'homme, par le simple dépôt du virus sur des plaies cutanées.

Déjà en 1886, Riehl et Paltauf [1] signalaient que la dermatite verruqueuse de la peau se rencontre le plus souvent chez les professionnels en

[1] Riehl et Paltauf, *Vierteljahr. f. Dermat. u. Syphilis*, 1886.

contact avec les bestiaux vivants ou morts, et qu'elle atteint de préférence les parties du corps exposées à l'inoculation, c'est-à-dire les mains et les avant-bras.

Comme exemple confirmant ce fait, on cite l'observation suivante de Hartzell [1] : Un ouvrier préposé au nettoyage des wagons à bestiaux se blesse à la main et contracte une tuberculose de la peau, qui guérit après une année, pendant qu'apparaissaient les signes d'une infection pulmonaire mortelle.

Reste à voir si la tuberculose des poumons, latente jusqu'alors, n'était pas antérieure à l'accident, bien que l'aspect robuste de la victime et l'absence de toute autre cause connue d'infection plaident plutôt, d'après l'auteur, contre cette supposition. L'autopsie, du reste, n'a pas été faite, et cela affaiblit encore la valeur de cette observation peu démonstrative.

Le même auteur cite un second cas analogue, mais terminé par guérison, grâce à une opération hâtive.

Lassar [2], plus récemment, a présenté à la Société de médecine de Berlin, deux cas beaucoup plus précis de tuberculose verruqueuse chez des ouvriers des abattoirs de la ville, et a fait remarquer, à la suite de Riehl et Paltauf, que cette forme de dermatite est surtout fréquente chez les bouchers et surtout chez ceux qui manipulent des viandes tuberculeuses. C'est aussi l'avis de Liebreich [3].

La présence du bacille de Koch a été constatée dans quelques cas seulement, mais tous les spécialistes s'accordent pour classer cette affection parmi les tuberculoses de la peau.

Lassar a cité, depuis, sept nouveaux cas typiques et trois douteux, recueillis en visitant trois cent soixante-cinq employés aux abattoirs. La *tuberculosis verrucosa cutis* étant très rare dans les autres métiers et dans la clientèle ordinaire des hôpitaux, l'auteur en attribue la cause à l'infection des plaies par le virus tuberculeux du bœuf.

Pfeiffer [4] mentionne l'observation, souvent rappelée, du vétérinaire Moses, de Weimar, blessé au pouce pendant l'autopsie d'une vache tuber-

(1) Hartzell, *Journal of Amer. med. Assoc.*, 16 avril 1898.

(2) Lassar, *Deutsch. med. Woch.*, n° 40, 1902, et *Semaine médicale*, 1er janvier et 23 juillet 1902.

(3) Liebreich, *Ibid.*

(4) Pfeiffer, *Zeitsch. f. Hygiene*, 1888, B. III, p. 209.

culeuse et contractant un tubercule cutané d'abord, puis des lésions pulmonaires avec bacilles et une arthrite tuberculeuse du doigt infecté. La victime mourut un an et demi après l'accident.

Tcherning ([1]), de Copenhague, communique un cas d'inoculation tuberculeuse chez l'homme par une bête malade :

Un jeune vétérinaire, bien portant et sans tare héréditaire, est inoculé au doigt en pratiquant l'autopsie d'une vache atteinte de pommelière. Après un semblant de cicatrisation, la plaie et les parties voisines donnent lieu à des fongosités suppurantes et renfermant des bacilles. Les ganglions sont intacts. Guérison après extirpation du foyer local.

Dans un autre cas, il s'agit d'une infection interhumaine, terminée heureusement aussi, grâce à une intervention chirurgicale portant sur la plaie et sur les ganglions voisins, déjà malades.

Jadassohn ([2]) décrit un lupus du bras avec retentissement ganglionnaire, bacilles présents, chez un garçon boucher vigoureux, infecté par piqûre. Guérison par opération.

Joseph et Trautmann ([3]), sur quarante et un cas de tuberculose verruqueuse de la peau, en ont compté huit (19.5 p. c.) chez des bouchers, neuf (21.95 p. c.) chez des menuisiers, cinq (12.19 p. c.) chez des serruriers et quatre (9.75 p. c.) chez des commerçants. Ce qui prouve que l'infection cutanée peut avoir lieu en dehors du contact avec le virus bovin et que les bacilles de l'homme sont à même de jouer également un rôle dans l'étiologie de la dermatite verruqueuse.

Leloir ([4]) a observé un lupus de la joue chez une jeune fermière, bien portante, qui s'était pansée pendant plusieurs semaines, pour une éruption de la face, avec de la crème fraîche fournie par des vaches dont deux étaient tuberculeuses.

La longue durée de l'application de ce topique adoucissant paraît impliquer une dermite rebelle, de nature suspecte, peut-être lupeuse. Le même auteur cite ensuite le cas d'un équarrisseur portant un lupus du dos de la main avec lymphangites tuberculo-gommeuses du bras, consécutif à une blessure reçue quinze mois auparavant.

([1]) Tcherning, *Compte rendu du Congrès pour l'étude de la tuberculose*. Paris, 1888.

([2]) Jadassohn, *Virchow's Archiv*, 1890.

([3]) Joseph et Trautmann, *Deutsch. med. Woch.*, n° 12, 1902.

([4]) Leloir, *Études expérimentales et cliniques sur la tuberculose*. Verneuil, 1892.

Heller [1] décrit, d'après un travail de Priester datant de 1895, un cas de lupus des deux mains par infection, chez un ouvrier du port, âgé de 17 ans, qui, pour faire disparaître un tatouage, avait introduit, avec une aiguille, du lait dans les parties pigmentées. La guérison succéda à l'extirpation totale des tissus malades. Au microscope, on trouva des tubercules avec cellules géantes, sans bacilles visibles, comme c'est la règle, d'ailleurs, dans ce genre de tuberculose.

Il manque à cette observation un élément essentiel : la preuve que le lait employé provenait d'une mamelle tuberculeuse.

Kobert [2] (Rostock) rapporte que deux bouchers blessés en dépeçant des bêtes atteintes de pommelière, contractent une tuberculose locale, reconnue par les signes cliniques et microscopiques. Avant l'accident, les sujets n'étaient pas tuberculeux; ils ne le sont pas davantage aujourd'hui, grâce à l'extirpation précoce des tissus infectés.

Birch-Hirschfeld [3], cité par Hueppe, a observé, à la clinique du professeur Sattler, un cas de conjonctivite tuberculeuse chez un Suisse qui pratiquait depuis longtemps la mulsion d'une vache atteinte de tuberculose mammaire.

Ravenel [4] a rapporté plusieurs observations personnelles d'infection tuberculeuse par les plaies chez des personnes ayant été en contact avec des bovidés malades :

1° Un vétérinaire de Pensylvanie se blesse à l'index en autopsiant une vache tuberculeuse et contracte une nodosité ulcéreuse récidivant après une première extirpation, et présentant à l'examen microscopique des tubercules avec cellules géantes, sans bacilles;

2° Le docteur Gilliland, assistant du laboratoire, est atteint par une esquille osseuse, pendant l'autopsie d'un bouc mort à la suite de l'inoculation d'une culture de tuberculose bovine. Malgré les soins antiseptiques, la plaie, cicatrisée d'abord, se transforme en un nodule sans cellules géantes ni bacilles visibles, mais infectant deux cobayes et donnant des cultures virulentes;

3° Un vétérinaire de Philadelphie se coupe au doigt en pratiquant

(1) HELLER, *Verhandl. der ständigen Tuberculose-Comm'n der Gesellsch. deutscher Naturforscher und Aerzte*, p 340, Hambourg, 1901.

(2) KOBERT, *Ibid*, p. 38.

(3) BIRCH-HIRSCHFELD, *Ibid.*

(4) RAVENEL, *Veterin. Journal*, n° 10, 1900

l'autopsie d'une vache tuberculeuse. La plaie se transforme en ulcère qui est excisé. La coupe des tissus enlevés par le docteur Guéritas, montre des cellules géantes et des bacilles de Koch ;

4° L'auteur (1), qui a relevé, depuis, deux autres cas dont nous n'avons pas retrouvé la description, en cite un sixième concernant un médecin blessé au poignet lors de l'autopsie de deux vaches tuberculeuses en expérience. Après une guérison apparente de la blessure, il survient un nodule de 15 millimètres de long sur 8 de large. Excision suivie de guérison. Analyse microscopique : cellules géantes et contrairement à la règle, bacilles très nombreux. Les cobayes inoculés meurent.

Salmon (2) mentionne le cas d'une enfant qui contracte au bras un ulcère tuberculeux après avoir été traitée, pour un eczéma, avec de la crème provenant d'une vache tuberculeuse. Il indique aussi une observation relative à un boucher qui s'était ouvert une articulation du doigt en manipulant des organes tuberculeux, et qui contracta une arthrite tuberculeuse suivie d'adénite d'abord et de tuberculose pulmonaire ensuite.

Ostertag (3) indique un cas de tuberculose cutanée chez un inspecteur des viandes de la province rhénane, et un autre chez un ouvrier des abattoirs de Berlin, préposé au transport des animaux tuberculeux. Il cite aussi, d'après le Dr Müller (4), d'Erfurt, deux exemples de tuberculose des gaines tendineuses chez des abatteurs qui s'étaient coupés en écorchant des bêtes tuberculeuses.

Johne (5) signale l'inoculation accidentelle de la tuberculose bovine à un vétérinaire qui, outre des lésions locales, eut des ganglions au bras et à l'aisselle, mais guérit par une opération. Il relate aussi le cas d'un expert des viandes saxon, portant un ulcère tuberculeux du doigt, suite de coupure.

Jensen (6) (Copenhague), voulant prouver l'inoculation de la tuberculose

(1) *University of Pansylvanie med. Bull.*, février 1902, et *Proceedings of the Patholog. Society of Philadelphia.* New Series, 1900, vol. III, p. 259, et 1902 Vol. V, n° 3, p. 87.

(2) Salmon, *V. S. Department of Agricult. Bull.*, n° 33, 1901.

(3) Ostertag, *Zeitsch. f. Fleisch- und Milchhyg.*, 1901, p. 353.

(4) Müller, *Jahresversamml. des Vereins f. öffentl. Gesundheitsphlege.* Rostock 1901.

(5) Johne, *Zeitsch. f. Thiermed.*, 1901, p. 455.

(6) Jensen, *Maanedsskr. f. Dyrlaeger*, 13. B., 6. u. 7. Heft, 1901, et *Berl thierärzt. Woch.*, n° 49, 1901, p. 673.

du bœuf à l'homme par les plaies cutanées, cite plusieurs observations dont une de Law, relative à un jeune vétérinaire infecté au doigt en ouvrant une bête tuberculeuse et présentant des lésions locales avec bacilles.

Un autre cas de Rich concernant un jeune homme blessé au doigt par une esquille osseuse, dans une circonstance analogue, et qui contracta une lésion locale d'abord, mais suivie deux mois plus tard de la phtisie véritable.

Dans une autre observation, il s'agissait d'un vétérinaire inoculé au niveau d'une plaie du visage en assistant à l'autopsie d'une vache tuberculeuse, pratiquée à l'école vétérinaire de Copenhague. Il se produisit, à la tête et au cou, des ganglions tuberculeux qui nécessitèrent une opération sérieuse.

Enfin, Jensen cite son propre cas : blessé profondément au doigt en manipulant les organes d'une vache atteinte de pommelière généralisée, il contracta une infiltration tuberculeuse périarticulaire qui récidiva après une première extirpation, et qui ne céda qu'après une seconde intervention chirurgicale.

Sick [1] (Hambourg) a vu un ouvrier, blessé au pouce, s'infecter par une vache phtisique et gagner une tuberculose de la gaine tendineuse, suivie d'impotence complète du bras.

De Jong [2] a observé aussi le cas d'un homme infecté à la suite d'une coupure au doigt, lors d'une autopsie de bête tuberculeuse. Les tissus malades enlevés par opération renfermaient des bacilles.

Freytag [3] cite deux cas d'infection probable de l'homme par les bacilles de la pommelière, dans des conditions analogues.

Le cas de Spronck et Hoefnagel, dont nous avons parlé précédemment, a une signification qui paraît plus importante, puisque la tuberculose du doigt blessé a pu être reportée sur le bœuf.

Krause [4] mentionne une observation du même genre chez un ouvrier d'abattoir, préposé à l'enlèvement des viandes saisies. Blessé au pouce par une esquille de vache tuberculeuse, cet homme eut un phlegmon compliqué d'adénite tuberculeuse de l'aisselle. Le ganglion extirpé renfermait des bacilles. Jusqu'au moment de la publication de ce cas clinique, les organes internes ne présentaient rien.

(1) Sick, *Rundsch. a. d. Geh. Fleischbeschau*, n° 19, 1901.
(2) De Jong, *loc. cit.*
(3) Freytag, *Allg. med. centr. Ztg.*, 22 mars 1902.
(4) Krause, *Münch. med. Woch.*, 1902, n° 28.

A cette observation se rattache le cas rapporté tout récemment par Troje ([1]) de Brunswick : Un jeune abatteur de 19 ans se fait une éraflure au doigt en ôtant les lésions pleurales d'une vache tuberculeuse; la plaie s'infecte d'abord, puis les ganglions de l'aisselle et de la région sous-claviculaire se prennent à leur tour, de façon à nécessiter une intervention chirurgicale.

Garnault ([2]) relate, dans sa bibliographie très étendue, un grand nombre de cas d'infection tuberculeuse par les plaies, et donne des détails fort précis sur sa propre inoculation volontaire par voies endermique et hypodermique au niveau de l'avant-bras. De la pulpe de ganglion tuberculeux de vache, riche en bacilles, déposée sur la peau privée de son épiderme ou dans le tissu cellulaire sous-cutané, entraîna la formation de lésions locales qui furent extirpées à temps pour prévenir la généralisation de la maladie. Les tissus enlevés présentaient des tubercules avec cellules géantes.

Une jeune Américaine, miss King, avait déjà devancé le docteur français, en se faisant inoculer la tuberculose bovine avec un résultat resté inconnu.

On pourrait allonger considérablement les citations de faits semblables, sans ajouter pour cela à leur signification en faveur de l'inoculabilité de la tuberculose animale à l'homme. Cependant, nous ne voulons pas terminer ce chapitre, sans relater une observation que nous avons recueillie personnellement.

Un jeune fermier de 24 ans, robuste et brillant de santé, se blesse à la face dorsale de l'index gauche, en écorchant une vache déclarée impropre à la consommation, pour cause de pommelière généralisée, par M. Hermans, médecin vétérinaire à Termonde. La coupure, bien qu'insignifiante à première vue, ne cesse de s'accroître en dépit du traitement appliqué par un médecin. La peau s'épaissit et présente un aspect violacé, avec points jaunâtres et petits foyers purulents. Dix-sept mois plus tard, 3 octobre 1902, nous avons l'occasion de voir le malade. Nous reconnaissons une tuberculose verruqueuse de la peau et nous enlevons tout le tissu infecté. La guérison, obtenue en quelques jours, s'est maintenue depuis.

L'analyse du fragment enlevé montre, dans un tissu fibroïde, quelques tubercules bien nets avec cellules géantes, sans bacilles visibles. Une partie sert à inoculer deux cobayes n°s 1^2 et 4^2, par injection péritonéale et par insertion dans un godet sous-cutané. Ces deux cobayes meurent

([1]) TROJE, *Münch. med. Woch.*, n° 10, 1903.

([2]) GARNAULT, *Le professeur Koch et le péril de la tuberculose bovine*. Paris, 1902

l'un le 29 décembre 1902, l'autre le 5 février 1903, avec les lésions habituelles de la tuberculose, mais moins graves dans leur ensemble que celles qu'on observe ordinairement chez le cobaye infecté avec du virus bovin. Elles renfermaient des bacilles peu nombreux, gros et de longueur moyenne.

Un lapin n° 1, inoculé dans le péritoine, avec le cobaye n° 1², pour vérifier le degré de virulence des bacilles bovins ayant passé par le terrain humain, meurt après soixante et un jours, avec des lésions miliaires et caséeuses dans les différents organes abdominaux et thoraciques, sans augmentation de volume de la rate comme c'est la règle chez le lapin. Bacilles nombreux, de dimensions variables.

Réflexions et conclusions.

Toutes les observations qui précèdent montrent les suites de l'inoculation de la tuberculose bovine à l'homme par des plaies de la peau. Dans la plupart des cas, ces suites se sont bornées à des lésions locales, enrayées, d'ailleurs, d'une manière durable, par une exérèse radicale pratiquée plus ou moins hâtivement. D'autres fois, les lésions locales, plus graves, ont été accompagnées de retentissement ganglionnaire du bras ou de l'aisselle et, dans quelques cas, une infection générale mortelle s'en est suivie.

Les parties malades de la peau avaient les caractères cliniques du lupus ou de la tuberculose verruqueuse; elles avaient, en outre, la structure des lésions tuberculeuses renfermant des cellules géantes avec ou sans bacilles visibles, mais souvent révélés par l'inoculation d'épreuve sur les petits animaux réactifs.

Les adversaires de l'identité des tuberculoses animale et humaine considèrent les accidents locaux comme sans importance et comme témoignant plutôt de l'innocuité des bacilles bovins pour l'homme. Quant aux complications générales consécutives, exceptionnelles d'ailleurs, ils les regardent comme insuffisamment établies; car, d'après eux, rien ne prouve que les victimes n'étaient pas atteintes antérieurement de tuberculose viscérale latente, ou n'ont pas contracté plus tard la maladie autrement que par leur blessure.

Pour les cas suivis de généralisation, les relations de cause à effet ne seraient donc pas démontrées d'une manière probante.

On peut opposer à cette interprétation que les bacilles du bœuf ont pu vivre plus ou moins longtemps dans la peau de l'homme, en y provoquant des troubles anatomiques infectieux qui leur sont propres, c'est-à-dire des tubercules; qu'ils n'ont pas toujours épuisé sur place leur

action virulente et qu'ils ont envahi, par voie de métastase, les gang
voisins et même les organes internes. Ils ont montré, en somme,
aptitude à la vie parasitaire en terrain humain et dans un organe
peu propice que la peau; raison de plus pour admettre leur action i
tante pour les autres organes plus favorables à leur pullulation.

Ce fait serait déjà caractéristique d'une infection réelle, d'aprè
partisans de la théorie uniciste. Mais il y a plus : les inoculations ex
mentales par la méthode des scarifications cutanées ne donnent
davantage de lésions sur les bovidés (Chauveau) ni sur les cobayes
linger), même quand on les pratique avec des bacilles bovins, les
possèdent cependant une grande virulence pour ces animaux. Au sur
des cas de l'espèce ne s'observent-ils pas couramment, pour la tuberc
humaine, dans les amphithéâtres et les hôpitaux, où des médecins
étudiants, des aides, etc., contractent des tubercules anatomiqu
évolution presque toujours locale, mais parfois aussi se terminan
une infection générale? Les coupes des tissus malades correspon
absolument à celles des lésions produites chez l'homme par le
bovin : on y trouve des tubercules plus ou moins caractérisés, m
plus souvent sans bacilles visibles; ceux-ci sont néanmoins prés
puisque les inoculations au cobaye sont positives.

Ce rapprochement entre les conséquences, tout à fait identiques
l'homme, des inoculations accidentelles des plaies de la peau prod
par le virus bovin ou humain indifféremment, plaide, nous semble
d'une façon assez éloquente en faveur de l'unité spécifique de la tu
culose dans les deux cas. Il est à remarquer cependant que la supéri
habituelle de la virulence des bacilles provenant du bœuf ne se r
pas ici comme dans les épreuves expérimentales sur les animaux.

En tout cas, *on peut conclure des faits précités que les bacilles tub
leux d'origine animale ou humaine se comportent sensiblement de la
façon chez l'homme, lorsqu'ils sont introduits par des plaies cutanée
provoquent des lésions spécifiques restant presque toujours locales
donnant lieu à une infection générale que d'une manière exceptionnell*

2° Transmission de la tuberculose animale à l'homme par les voies digestives.

Pour juger de la possibilité de la transmission à l'homme de la tu
culose animale par les voies digestives, on s'est appuyé :

a) *Sur la fréquence plus ou moins grande de lésions tubercul
primitives de l'intestin*, dans le jeune âge surtout, laissant présumer
infection par le lait de vache;

b) *Sur des observations cliniques* se rapportant à des personnes devenues tuberculeuses en consommant de la viande ou du lait de bêtes atteintes de pommelière.

Les arguments tirés de ces deux sources d'informations ont été différemment interprétés par les partisans et les adversaires de la doctrine uniciste des tuberculoses.

D'après l'exposé que nous allons en faire, on pourra juger de leur valeur, qui, disons-le de suite, est très peu probante dans les deux sens, vu qu'il s'agit de faits cliniques auxquels on peut toujours adresser le reproche de manquer de la précision et de la rigueur exigées pour les jugements scientifiques.

a) *Arguments tirés de la présence de lésions tuberculeuses primitives de l'intestin, dans l'enfance notamment.*

Pour affirmer avec certitude que, dans un cas donné, la tuberculose a une origine alimentaire, Koch requiert, comme condition obligatoire, l'existence de lésions intestinales primitives. Or, ne trouvant que deux cas de l'espèce dans ses observations personnelles, et n'en relevant qu'un très petit nombre dans les statistiques de certains spécialistes, il conclut que la contagion par les voies digestives est une exception, même chez les enfants.

En effet, les localisations primaires de la tuberculose dans l'intestin doivent être rares en Allemagne, puisque, huit mois après une demande expresse adressée par le ministre des cultes à toutes les cliniques universitaires de l'empire, aucun cas n'avait été renseigné au professeur Koch [1], ni par les cliniciens ni par les anatomo-pathologistes.

D'autre part, des lésions tuberculeuses primaires de l'intestin n'auraient été observées que dix fois en cinq ans, à l'hôpital de la Charité de Berlin. Baginsky ne les aurait jamais rencontrées sur un total de 933 cas de tuberculose infantile, sans lésions concomitantes des poumons et des ganglions bronchiques. Sur 3,104 autopsies d'enfants tuberculeux, Bidert aurait noté seulement seize fois la tuberculose débutant par l'intestin, et, à la clinique de Heubner, Friedman aboutit à la même constatation, avec 5 cas sur 195.

Au dire de Virchow, on n'en rencontrerait que trois à quatre cas par année, dans son institut d'anatomie pathologique.

Il est à remarquer que ces statistiques ne tiennent compte que des ulcé-

[1] Koch, *Communication à la conférence internationale de Berlin*, 1902.

rations intestinales primaires sans autres lésions tuberculeuses, (été dressées à Berlin, où l'usage alimentaire du lait stérilisé est répandu et peut justifier ainsi de la rareté de l'infection digestive les enfants. Cependant, Bovaird ([1]), de New-York, n'en a pas t davantage : 5 cas sur 369, d'après une série de statistiques qu'il a re lies de diverses sources.

Mais on a produit ailleurs des chiffres loin d'être concordants ave qui précèdent. Hueppe ([2]) porte à 25 ou 35 p. c. le nombre des localisation intestinale chez les enfants morts de tuberculose. Hell de Kiel, indique 37.8 p. c. en tenant compte à la fois des lésion maires de l'intestin et des glandes mésentériques, impliquant une tion par les voies digestives. Les ganglions mésentériques étaient at de caséification dans 45 p. c. des enfants tuberculeux.

Councilman ([4]), de Boston, arrive à un taux de 37.1 p. c.

Still ([5]) donne 29 p. c. pour les enfants de 2 ans et 22 p. c. pour de la première année; sur l'ensemble, 23.4 p. c. des enfants t culeux s'étaient infectés par la voie alimentaire.

D'après Köhler ([6]), Guthrie a relevé 24.6 p. c. sur 77 observati Carr 16.7 p. c. sur 120.

Shennan ([7]), d'Edimbourg, cite des chiffres analogues, de mêm Woodhead ([8]).

Dans une statistique générale, d'après des données recueillies en rents pays, Salmon ([9]), de Washington, a constaté que la tuberculos ganglions mésentériques est plus commune chez les enfants qu autres formes de la tuberculose, et plus fréquente dans les pays ou lités dans lesquels on ne prend pas ou presque pas de mesures con lait.

Personnellement, lorsque nous étions chargé du service des aut à l'hôpital Saint-Pierre, de Bruxelles, nous avons observé mainte la présence d'ulcérations intestinales et d'adénites mésentériques t culeuses chez des enfants dont les poumons étaient intacts ou ne pr

([1]) Bovaird, *Archives of Pediatrics*, vol. XVIII, n° 12, 1901.

([2]) Hueppe, *Verhandl. der ständigen Tuberkulose-Commission der Ges der deutsch. Naturforscher und Aerzte*. Hambourg, 1901, p. 8.

([3]) Heller, *Ibid.*, p. 34, et *Deutsche med. Woch.*, n° 15, 1902.

([4]) Councilman, *Wallory and Pearce Difteria*. Boston, 1901.

([5]) Still, *British. Med. Journal*, 19 août 1899.

([6]) Köhler, *Deutsche med. Woch.*, n° 45, 1902.

([7]) Shennan, *The Scottish Med. and Surg. Journal*, septembre et octobre 1

([8]) Woodhead, *The Lancet*, 14 juillet 1888.

([9]) Salmon, cité par Arloing, *Presse méd. Paris*, 12 février 1902.

taient que des granulations miliaires manifestement récentes. Dans ces cas, le début de la tuberculose par l'intestin semblait certaine. Mais dans d'autres observations, l'origine digestive de l'infection était douteuse, les lésions abdominales et thoraciques paraissant également avancées, au point que leur filiation respective ne pouvait être déterminée. Du reste, la chose n'est pas toujours facile, car l'évolution de la maladie est parfois si rapide ou si lente, qu'il devient impossible de reconnaître quelles sont, parmi les lésions, les premières en date : elles sont toutes ou jeunes ou vieilles et apparemment au même degré.

Nous avons fait le relevé de la plupart des autopsies d'enfants tuberculeux pratiquées à Saint-Pierre, depuis environ vingt-cinq ans, et nous en avons établi les résultats dans le tableau synoptique ci-joint (voir p. 78 et 79).

Les chiffres indiqués correspondent seulement aux protocoles plus ou moins complets et précis, rendant compte des principales localisations tuberculeuses.

Nous avons dû laisser de côté certaines observations inutilisables à cause du laconisme des renseignements consignés dans les livres d'autopsies, ce qui est de nature à modifier plus ou moins la valeur de quelques chiffres, trop élevés, à notre avis.

Il n'en est pas moins vrai que nous sommes arrivé à recueillir assez exactement un nombre respectable de faits, qui nous permettent d'établir une certaine proportion entre la fréquence des localisations tuberculeuses des voies digestives et celles des poumons ou des ganglions bronchiques.

Comme on peut le voir dans un second tableau, dressé *ad hoc*, sur cent trente-quatre cas d'ulcérations intestinales, nous avons noté dans les poumons : quatre-vingt et une fois des lésions graves, caséeuses ou caverneuses, trente-cinq fois des lésions miliaires et dix-huit fois l'absence de lésions tuberculeuses.

ULCÉRATIONS INTESTINALES.	AU-DESSOUS DE 10 ANS.		AU-DESSOUS DE 3 ANS.	
	Nombre.	Pour cent.	Nombre.	Pour cent.
Avec lésions pulmonaires caséeuses ou caverneuses.	81	60.45	47	65.28
Avec lésions pulmonaires miliaires	35	26.12	16	22.83
Sans tubercules pulmonaires	18	13.43	9	12.55
Totaux. . .	134	»	72	»

Tuberculose infantile au-dessous de 10 ans.	Ulcérations du tube digestif						Lésions tuberculeuses des ganglions mésentériques.			
NOMBRE DE CAS.	Estomac.	isolément dans intestin grêle.	isolément dans gros intestin. Vraies.	isolément dans gros intestin. Folliculaires.	simultanément dans intestin grêle et dans gros intestin.	Total des cas avec ulcères de l'intestin.	Hypertrophie.	Caséification.	Total.	Miliaires.
298	7	115	54	37	35	134	83	125	208	10
Proportion p. c.	2.35	38.59	18.12	12.41	11.74	44.96	27.85	41.94	69.79	34.

Ce qui peut s'exprimer, au point de vue du mode d'infectio disant : dans quatre-vingt et nn cas, soit 60.45 p. c., l'origine tuberculose était probablement pulmonaire; dans trente-cinq cas 26.12 p. c., l'origine était probablement digestive, et dans dix-hui soit 13.43 p. c., cette dernière origine paraissait certaine.

En ne considérant que les cas observés chez des enfants au-desso 3 ans, les proportions restent à peu près les mêmes.

Nous n'avons pas tenu compte des ulcérations gastriques, pour n faire double emploi, car elles coexistaient toujours avec des lésions logues de l'intestin.

D'un autre côté, si nous examinons le nombre des lésions m tériques non accompagnées d'ulcères intestinaux, nous const que sur trente-cinq sujets ayant des ganglions caséeux dans le m tère, douze soit 34.28 p. c., présentaient des lésions pulmon graves; quinze, soit 42.86 p. c., des lésions miliaires; vingt, 57.14 p. c., des lésions caséeuses des ganglions bronchiques, alor huit, soit 22.86 p. c., n'avaient pas de tuberculose des poumon quinze, soit 42.86 p. c., pas d'altérations ganglionnaires au nivea bronches.

En admettant même quelques rares omissions de notation dan comptes rendus des autopsies auxquelles nous faisons allusion, il résulte pas moins qu'on rencontre une proportion non négligeabl cas où le tabès mésentérique (sans ulcère de l'intestin) existe en sence de lésions des poumons ou des ganglions bronchiques. C augmente encore le nombre des cas d'infection probable par les digestives.

…berculeuses …des …bronchiques.		Lésions tuberculeuses des autres organes.									
			FOIE.		RATE.		REINS.				
…aséification.	Total.	Os et articulations.	Miliaires.	Caséeuses.	Miliaires.	Caséeuses.	Miliaires.	Caséeuses.	Centres nerveux et méninges.	Péritoine.	Ganglions du cou.
24	148	34	70	10	98	22	35	11	99	19	13
			80		120		46				
.61	49.66	11.40	26.84		40.26		15.43		33.22	6.37	4.36

Biedert [1] arrive à des résultats très différents : sur 416 enfants tuberculeux, il a trouvé 100 p. c. de lésions pulmonaires, 99.2 p. c. de lésions des ganglions bronchiques et 26.9 p. c. de lésions intestinales.

La bibliographie de la question pourrait être considérablement étendue, mais cela ne ferait que confirmer les écarts dans les chiffres, suivant les sources des statistiques consultées, écarts inhérents à la méthode même des statistiques de l'espèce.

Le manque de concordance résulte, en effet, des appréciations variables des auteurs quant à ce qu'il faut entendre par tuberculose primaire du tube digestif.

Les uns ont pris comme base les ulcérations de l'intestin, en l'absence de lésions pulmonaires ; d'autres ont considéré les cas de tabès mésentérique comme suffisamment significatifs ; d'autres, enfin, ont jugé uniquement l'ancienneté relative des lésions des organes abdominaux, des poumons et des ganglions bronchiques.

Mais les statistiques ne visant que les ulcérations intestinales primaires embrassent-elles réellement tous les cas d'infection *ab ingestis?*

Assurément non. Elles ne représentent qu'un minimum, car la lésion intestinale n'est pas le témoin constant et obligé de l'introduction du virus avec les aliments. Un pareil critérium serait excessif. L'infection alimentaire peut, en effet, se produire sans offense apparente de l'intestin et même de n'importe quelle partie de la muqueuse digestive, des amygdales, notamment, par où les bacilles pénètrent aussi parfois.

(1) BIEDERT, *Berlin. klin. Woch.*, n° 47, 1901.

Cette affirmation s'appuie sur des considérations de pathologie g
rale aussi bien que sur des faits d'observation et d'expérience.

La porte d'entrée des germes n'est pas nécessairement et tou
marquée par une lésion primitive et, lorsqu'elle se produit, cette l
n'est pas toujours persistante : elle est susceptible de guérir sans q
processus d'infection s'interrompe dans sa marche. Il n'en va pas a
ment pour la tuberculose, dans certains cas au moins. Le fait a été
par Dobroklonsky (1), Tchistowich (2) et bien d'autres. Nous l'avons
staté dans nos expériences sur le porc (voir porcelet n° 2, avec adé
tuberculeuses du cou, sans lésion ailleurs, ni des amygdales n
pharynx).

Lorsque, par exemple, les bacilles sont peu nombreux, ils peuven
emportés par les leucocytes avant d'avoir formé culture dans la muq
qui les a reçus, et, dans ce cas, l'ulcération initiale fera défaut. S
contraire, les germes abondent et si la muqueuse est mal défe
comme chez les enfants, leur résorption sera plus difficile et la l
locale se produira. Il en est de même dans la morve, ainsi qu'il ré
des expériences apparemment contradictoires de Nocard et de Sch
sur ce sujet.

Il ne manque pas d'observations chez l'homme et chez les animau
confirment la chose, tant pour ce qui concerne la muqueuse digestiv
la muqueuse respiratoire et toutes les autres voies de pénétratio
bacilles tuberculeux.

La clinique et les autopsies nous prouvent qu'il en est fréquem
ainsi, d'abord pour toutes les tuberculoses primaires des organes fe
c'est-à-dire n'ayant pas de communication directe avec l'extérieur.
le cas pour certaines méningites, ostéites, arthrites, péritonites,
nites, etc., apparaissant chez des sujets exempts de lésions muqu
ou cutanées capables de déceler le mode et le lieu de l'infection initia

L'exemple s'applique surtout bien aux ganglions annexés au
digestif, lesquels s'infectent directement sans lésion préalable cons
sur la muqueuse correspondante. C'est le cas pour les adénites cervi
comme aussi pour les adénites mésentériques.

C'est même une règle générale que, dans la forme ganglionnaire
tuberculose, la caractéristique est précisément l'absence complét
l'insignifiance des lésions tuberculeuses de l'organe auquel sont an
les ganglions malades.

(1) DOBROKLONSKY, *Arch. de méd. expérim. et d'anatom. pathol.*, 1890, p
(2) TCHISTOWICK, *Annales Pasteur*, t. III, p. 209.
(3) SCHÜTZ, *Arch. f. wissensch. u. prak. Thierheilk.*, B. 24, Heft 1 u. 2,

Il y a plus. Dans l'infection alimentaire authentique des porcs nourris avec les sous-produits des laiteries, la lésion intestinale est plutôt un fait exceptionnel. Sur des centaines de porcs tuberculeux infectés de cette manière et examinés à l'abattoir de Berlin, Ostertag (1) n'a jamais constaté un seul cas de tuberculose primaire de la muqueuse intestinale; mais il a observé constamment des lésions dans les ganglions, soit dans ceux du cou, du pharynx, du médiastin ou du mésentère, soit souvent aussi dans les ganglions bronchiques et dans les poumons.

Il en est de même pour des observations faites chez d'autres animaux. Chez le chien, par exemple, dont la tuberculose procède presque toujours de l'ingestion de matières infectantes, Petit et Basset (2) ont relevé, sur trente-deux autopsies, trois fois seulement des ulcérations intestinales, cinq fois des tubercules dans les glandes mésentériques, dix-sept fois dans les ganglions bronchiques, quatorze fois dans la glande hépatique et vingt-cinq fois dans les poumons.

Des médecins praticiens, et notamment Dieulafoy (3), Benoit (4), ont relaté des observations de tuberculose locale du cœcum avec ou sans ulcération de la muqueuse, la complication pulmonaire manquant, ou tout au moins ne se développant pas, dans les cas opérés de bonne heure, alors qu'au contraire elle apparaissait, parfois après plusieurs années, dans les cas abandonnés à eux-mêmes.

On objectera, avec raison, que la garantie de l'absence de localisation pulmonaire antérieure ou concomitante en pareils cas, manque de certitude. Le même reproche ne peut être adressé aux observations de von Hansemann (5), car elles ont été recueillies, non plus sur des malades, mais sur des cadavres. En l'espace de sept ans, l'auteur a relevé vingt-cinq cas de tuberculose à point de départ digestif, qu'il a répartis en quatre groupes : dans le premier, il y avait tuberculose exclusivement intestinale; dans le deuxième, les ganglions mésentériques ou le péritoine étaient primitivement et exclusivement affectés; dans le troisième, il y avait des localisations dans des organes n'ayant pu servir de porte d'entrée, et les poumons étaient intacts; dans le quatrième, les lésions intestinales étaient manifestement plus anciennes que celles des poumons.

Si on étudie les faits d'expérience, on trouve la confirmation des ren-

(1) Ostertag, *Zeitsch. f. Fleisch- und Milchhygiene*, septembre 1901, p. 361.
(2) Petit et Basset, *Recueil de médecine vétérinaire*, janvier et mars 1901.
(3) Dieulafoy, *Semaine médicale*, n° 41, 1902.
(4) Benoit, *Thèse de Paris*, 1893.
(5) Hansemann (von), *Société de médecine berlinoise*, 4 avril 1903.

seignements fournis par la clinique. C'est ainsi que dans les reche
si minutieuses de Koch et Schütz, ces savants ne signalent pas non
de lésions ulcéreuses dans l'intestin de la plupart des animaux sou
l'ingestion de produits tuberculeux naturels ou en culture, même
qu'il s'en est suivi une tuberculose généralisée.

Ravenel [1], également, a fait cette remarque que chez les ani
infectés par ingestion, les lésions pulmonaires étaient parfois
graves que les lésions digestives, lesquelles manquaient dans cer
cas. Une vache, notamment, nourrie avec des matières tubercule
avait, au moment de sa mort, des lésions considérables des poum
des ganglions bronchiques et médiastinaux, alors que les gland
mésentère et l'intestin étaient indemnes.

Sur un singe infecté avec une culture humaine mêlée aux alimen
y eut une telle prédominance des lésions pulmonaires sur celles de
testin et des ganglions abdominaux, que, sans l'anamnèse, Ra
aurait admis une infection d'origine respiratoire.

Dans nos expériences, nous n'avons pas constaté semblable inve
des localisations tuberculeuses; mais — ce qui importe le plus
cette discussion — nous avons noté plusieurs fois l'absence d'ul
tions intestinales chez les porcelets et chez les singes infectés par le
ments, bien que, toujours, les lésions des organes digestifs aient pr
miné sur celles des poumons.

Souvent aussi, en opérant par ingestion, S. Arloing [2] a observé,
le lapin surtout, des localisations viscérales, sans semis tubercule
la porte d'entrée des bacilles, ni sur le trajet suivi par eux. Les lés
pouvant apparaître aux lieux d'élection, sans que le virus ait laiss
traces quelconques au point d'introduction, le savant professeu
Lyon admet ainsi la possibilité d'une tuberculose pulmonaire d'ori
alimentaire sans altérations préalables de l'intestin.

F. Arloing [3] a confirmé le fait par des expériences récentes sur
chèvres, dont trois sur sept, infectées par des bacilles humains intro
dans les aliments, eurent des tubercules dans la rate et les poum
sans traces de lésions gastro-intestinales.

Baumgarten a démontré autrement le passage des bacilles à tra
les muqueuses restées intactes, en injectant des cultures dans la ve
chez le lapin : l'infection se produisait sans cystite tuberculeuse. Dans
recherches du même genre, Cornil et Dobroklonsky ont obtenu la tu

(1) RAVENEL, *The Journal of comparative Pathology and Therapeutics*, juin 1
(2) S. ARLOING, *Revue de la tuberculose*, n° 3, 1901.
(3) F. ARLOING, *Société de biologie de Paris*, 4 avril 1903.

culisation du cobaye par des injections dans le vagin dont la muqueuse demeurait saine.

Tjaden ([1]), avec la collaboration de Hertel et Koske, de l'Office sanitaire impérial, a fait des expériences sur la transmission de la tuberculose au porc par le lait de vache. Sur seize sujets infectés par ingestion, il n'a observé qu'une seule fois la tuberculisation primaire de l'intestin ; tous les autres animaux avaient des lésions des ganglions mésentériques et cervicaux.

Un travail de Jœgers, rapporté par l'auteur, indique des résultats semblables.

Dans nos expériences sur le singe, comme dans celles de Nocard, sur le même animal et sur le bœuf soumis à l'ingestion de matières tuberculeuses, les ulcérations intestinales n'existaient pas dans un certain nombre de cas, mais les ganglions abdominaux, le foie, la rate et presque toujours aussi les poumons, étaient le siège de lésions tuberculeuses d'âge variable, les plus anciennes occupant les organes digestifs.

Or, ce tableau anatomo-pathologique est précisément la reproduction exacte des lésions observées sur un grand nombre d'enfants tuberculeux, dont nous avons eu l'occasion de faire l'autopsie, pendant notre passage par l'amphithéâtre de l'hôpital. Qu'en conclure? sinon que, chez les enfants, la maladie procédait aussi très vraisemblablement d'une infection alimentaire.

L'anatomie pathologique, comme la clinique, d'ailleurs, ont, depuis longtemps, fait ressortir que les localisations pulmonaires de la tuberculose, chez les enfants, sont assez souvent accessoires, alors que, chez les adultes, elles sont prépondérantes dans l'immense majorité des cas : chez les premiers, elles sont plutôt secondaires, et, chez les seconds, elles paraissent primitives.

Quoi qu'il en soit, les lésions pulmonaires, à tous les âges, sont tellement fréquentes que Peter ([2]) avait formulé en loi ce fait déjà signalé par Louis, à savoir : « que tout sujet tuberculeux par l'un quelconque de ses organes, l'est aussi par ses poumons ».

Évidemment, le poumon est le siège d'élection de la tuberculose, il a ce triste privilège, chez l'homme tout au moins. Mais la formule de Peter est trop absolue; car il existe des exceptions, plus rares toutefois pour les adultes que pour les enfants, chez lesquels nous avons compté seulement 255 fois des lésions pulmonaires sur 298 sujets tuberculeux.

Tout cela semblerait indiquer que le mode d'infection n'est pas tout

([1]) Tjaden, *Centralb. für Bacteriol.*, 19 février 1903.

([2]) Peter, *Gazette des hôpitaux*, 1887.

à fait le même aux différentes périodes de la vie : dans la majorit cas, elle serait d'origine respiratoire dans l'âge adulte, alors que, souvent, elle serait d'origine alimentaire dans l'enfance.

Et le privilège du poumon s'expliquerait par l'exposition excep nelle de cet organe aux bacilles apportés soit directement avec les p cules solides ou liquides de l'air, soit indirectement par le sang lymphe revenant des autres organes et particulièrement des voies d tives, antérieures ou profondes.

Car ce n'est pas seulement l'intestin qui est l'unique porte d'e des bacilles de Koch introduits par ingestion; il y a aussi la bouch pharynx et surtout les amygdales. Les observations cliniques, co certaines expériences le prouvent surabondamment.

Grawitz [1], notamment, signale le passage des bacilles tubercul travers les amygdales, saines en apparence, mais offrant assez sou au microscope, des tubercules jeunes avec cellules géantes. Les gang du cou sont infectés d'abord et les poumons ne se prennent que plus En somme, le sujet, d'abord scrofuleux, devient ensuite poitrinaire un avenir plus ou moins lointain.

Les ganglions du cou ou du mésentère ne sont pas seuls dans ce c en est ainsi pour de nombreuses tuberculoses locales des os, des ar lations, des organes génito-urinaires, etc., qui précèdent parfoi plusieurs années les lésions pulmonaires. Cela prouve que celles-ci, les cas de l'espèce, sont consécutives et d'origine hématogène. C'est l'opinion de Hueppe, Aufrecht, de Ribbert [2] et de bien d'autres p logistes.

L'infection par les amygdales serait, en effet, plus fréquente qu'o l'a cru jusqu'ici. En 1900, Baup [3] a attiré l'attention sur ce poin fourni, à l'appui de sa thèse, de nombreuses observations personnell empruntées à la bibliographie. Même saines en apparence, les amyg recèlent parfois des bacilles ou des tubercules constatables par le mi cope ou l'inoculation au cobaye.

Latham [4] a trouvé sept fois des lésions tuberculeuses des amyg sur quarante-cinq autopsies d'enfants tuberculeux de 3 mois à 13 an

Friedmann [5] a examiné les amygdales provenant de quatre-vingt-

(1) Grawitz, *Deutsche med. Woch.*, n° 41, 1901.

(2) Ribbert, Hueppe, Aufrecht, *Verhandl. der deutsch. pathol. Gesel* n° IV.

(3) Baup, *Les amygdales porte d'entrée de la tuberculose.* Paris, 1900.

(4) Latham, *The Lancet*, 22 décembre 1900.

(5) Friedmann, *Deutsche med. Woch* , n° 24, 1900.

autopsies et de cinquante et une opérations pratiquées sur des enfants au-dessous de 5 ans, et a constaté, dans une proportion considérable, la présence de la tuberculose, qu'il attribue à une infection alimentaire plutôt qu'à une autre source, hématogène, lymphogène ou respiratoire.

Dans tous ces cas, il reste à fixer la part respective de l'infection amygdalienne de dehors en dedans par les aliments, et de dedans en dehors par l'expectoration.

Le doute n'existe plus pour les cas relevant de la méthode expérimentale. Ostertag avait déjà démontré la production de tubercules dans les amygdales chez les porcs infectés par ingestion; plus récemment, Ravenel [1] a fait la même observation sur le bœuf. Parmi quatre bêtes mortes après avoir ingéré des cultures tuberculeuses, trois avaient des lésions macroscopiques des amygdales : des tubercules ou des ulcères avec bacilles; l'autre ne présentait aucun lésion apparente, mais par l'analyse microscopique, Ravenel constata des tubercules élémentaires et des bacilles. Toutes avaient des lésions pulmonaires mortelles; trois avaient des ganglions médiastinaux et cervicaux hypertrophiés.

Le chiffre important des localisations tuberculeuses *secondaires* des poumons, trouve son explication dans la pénétration des bacilles à travers la muqueuse digestive jusque dans la circulation, qu'il y ait ou non des ulcères sur les amygdales ou dans l'intestin. Cette interprétation est confirmée par la distribution et les caractères identiques des lésions pulmonaires résultant d'inoculations expérimentales pratiquées par tout autre procédé que l'inhalation.

Mais, tout en admettant que l'infection de la tuberculose par les voies digestives, en particulier chez les enfants, n'est pas aussi rare qu'on le croit, nous avons hâte de reconnaître que ce fait n'implique pas nécessairement la source animale du virus. Cependant, comme les cas d'ulcérations primaires de l'intestin se rencontrent surtout dans l'enfance, on en a déduit une certaine présomption en faveur de l'action étiologique du lait de vache non bouilli. C'est une chose possible, mais il ne faut pas être exclusif. Car il y a lieu de considérer que le tube digestif des jeunes sujets est beaucoup moins bien défendu que celui des adultes et que, par suite, l'enfant s'infecte par ingestion dans des circonstances où l'homme adulte eût résisté. Disse et Römer [2] ont bien mis ce fait en évidence par des documents empruntés à l'anatomie et à la physiologie

Le tuberculeux adulte échappe, en effet, très longtemps, et parfois

(1) RAVENEL, *loc. cit.*, p 135.
(2) DISSE et RÖMER, *Berl. klin. Woch.*, n° 46, 1901.

même complètement, aux accidents intestinaux secondaires résultant « la déglutition journalière de ses crachats, souvent très riches en bacill à la période ultime des cavernes.

D'ailleurs, une foule de conditions sociales exposent les enfants avaler des bacilles tuberculeux, tant de provenance humaine que de pr venance animale. Ces germes sont introduits avec les aliments ou so apportés avec les poussières atmosphériques, en cas de respiratic buccale, chose fréquente dans le jeune âge.

Dans l'infection digestive chez les enfants, il faudrait donc réserv éventuellement une part à l'ingestion du virus humain et une part l'ingestion du virus bovin; mais il n'est pas possible d'en établir proportion.

Koch réduit le rôle de ce dernier à très peu de chose, puisqu considère la pommelière comme ne se transmettant pas à l'homme « comme ne le faisant que d'une manière exceptionnelle. Et, dans ce ca pour admettre l'authenticité de l'infection par les bacilles du bœuf, impose, comme réaction critère, la réinfection d'un bovidé, par l'inje tion, sous la peau du cou, d'une culture obtenue avec des bacilles tir de l'homme.

Le critérium indiqué par l'éminent bactériologiste ressemble ass bien à une pétition de principe; car la caractéristique qu'il recomman peut faire défaut, même si on opère avec des émulsions préparées av des lésions de tuberculose bovine (Chauveau et nous-même) ou des cu tures recueillies sur le bœuf (Arloing). Du reste, cette épreuve décisiv été appliquée avec un résultat positif parfait, en partant du virus pı dans des lésions humaines et notamment dans des ganglions caséeux « mésentère (Ravenel, Max Wolf, Fibiger et Jensen, de Jong, etc.). Ce établirait, tout au moins, que certains cas de tuberculose chez l'homı sont d'origine bovine, à moins que l'on admette que c'est bien le baci humain qui a infecté le bœuf. De toute manière, l'unicité s'impose.

D'après le long exposé qui précède, important au point de vue l'hygiène peut-être encore plus qu'au point de vue de la question relati à l'identité des tuberculoses humaine et animale, on peut conclure :

1° Que le nombre des cas d'ulcérations tuberculeuses primaires de l'i testin constatés dans les autopsies, est bien inférieur au nombre réel d infections par ingestion, puisqu'il ne comprend ni les cas où les bacil ont pénétré à travers la muqueuse digestive sans l'offenser, ni les cas les amygdales ont été atteintes les premières;

2° Que la part attribuée aux autres modes d'infection, et notammen l'infection respiratoire, doit être diminuée dans une certaine mesure;

3° Que, si les observations cliniques, dans les cas d'infection digestive, ne permettent pas de préjuger l'espèce du virus infectant, l'épreuve critère pratiquée sur les animaux, conformément au conseil de Koch, démontre néanmoins que, dans certains cas, ce virus est un virus bovin ou un équivalent de celui-ci. En d'autres termes, les virus tuberculeux du bœuf et de l'homme sont identiques en fait, ou possèdent, dans certains cas tout au moins, des propriétés virulentes de même nature et parfois aussi de même intensité.

Comme une semblable subtilité est purement spéculative, il n'y a pas lieu d'en tenir compte, et l'identité spécifique de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine s'impose par le fait même.

b) *Arguments tirés des observations cliniques relatives à l'infection de l'homme par la viande ou le lait des bêtes tuberculeuses.*

Pour défendre ou pour combattre la thèse de l'identité de la tuberculose chez l'homme et chez les animaux, on a invoqué tous les cas positifs ou négatifs de contagion observés chez les consommateurs de la viande ou du lait de bêtes tuberculeuses. Les cas de l'espèce abondent dans la littérature et ont été reproduits à satiété dans les discussions sur la réglementation du commerce des denrées alimentaires d'origine animale. Aux observations renseignées, on pourrait en joindre beaucoup d'autres de même valeur, plutôt médiocre. Les faits négatifs publiés, notamment, ne correspondent pas à la réalité; leur nombre doit être considérablement augmenté et cela se comprend : on ne les relate pas parce qu'on les ignore le plus souvent, ou parce qu'on les juge moins intéressants que les faits contraires, les seuls, il est vrai, dont il y ait lieu de se préoccuper, quand il s'agit non de mesurer, mais simplement de constater le danger de l'infection par les aliments.

Étant donnée la résistance bien connue des voies digestives — chez les adultes particulièrement — vis-à-vis des bacilles de la tuberculose, on conçoit que les cas d'infection doivent être très rares comparativement au nombre énorme des personnes qui s'y exposent chaque jour; car la consommation de la viande et surtout du lait des bêtes tuberculeuses est très répandue. Il est vrai que la cuisson réduit fortement les chances de contamination; toutefois, comme l'a prouvé le professeur Beck ([1]), la simple ébullition du lait, à ciel ouvert, est loin d'assurer la mort des bacilles de la tuberculose : on en retrouve à l'état vivant dans la frangipane qui les a protégés. L'âge des individus, l'intégrité anatomique

([1]) BECK, *Deutsche Viertelj. für öffentl. Gesundheitspflege*, 1900, p. 430.

ou fonctionnelle des organes digestifs, comme aussi le nombre et la v
lence des germes introduits, en une ou plusieurs fois, sont de nombr
facteurs capables de modifier les conséquences de l'ingestion des
ments bacillifères. C'est ce qui explique les faits contradictoires sign
par les auteurs.

Aussi nous bornerons-nous à ne rappeler que les observations les
probantes ; car, dans le nombre, il en est beaucoup qui manquent a
lument de valeur, faute de renseignements étiologiques circonstanci
de contrôle d'autopsie ou autres.

Parmi les observations à retenir, la plupart forment des cas iso
c'est à peine si on en connaît deux ou trois, représentant le typ
l'infection épidémique réclamée par Koch et Fränkel.

C'est d'abord l'observation d'Ollivier ([2]), sur la transmission d
tuberculose par le lait de vache à plusieurs jeunes filles d'un couve
Chartres : treize pensionnaires deviennent tuberculeuses, atteintes p
culièrement de localisations intestinales; six meurent. Tout cel
moins de quatre ans. Une vache qui fournissait le lait à l'établissem
était tuberculeuse, avec lésions mammaires étendues.

Dans une seconde communication faite à l'Académie de médecin
Paris, Ollivier, sur la demande de M. Lelong, docteur du pension
fit une rectification atténuant l'émoi causé par la gravité de la prem
version ci-dessus. M. Lelong faisait remarquer qu'un cas de tubercu
était antérieur à l'achat de la vache malade; que le lait de celle-ci se
au personnel enseignant et aux domestiques; que les élèves n'en av
pris que par exception et en petite quantité; qu'enfin, il n'y avait pa
de tuberculose parmi les consommateurs habituels du lait suspect
était, d'ailleurs, toujours bouilli. Ollivier admet évidemment que,
l'exemple cité, on ne peut affirmer l'infection par le lait, bien qu
rectification ne détruise pas le chiffre considérable des tuberculeux
un pensionnat où le lait d'une vache atteinte de lésions mammaires
employé pendant longtemps, alors que les victimes ne présentaien
d'antécédents familiaux.

Malgré son importance, cette observation, pas plus qu'aucune a
du reste, n'est péremptoire, car elle laisse ouverte l'interprétation d
contagion interhumaine.

Le second cas d'infection en masse a été rapporté par Hüls ([1]) :
une famille de meunier, composée de neuf personnes, à l'abri de

([1]) Ollivier, *Académie de médecine de Paris*, 24 février et 3 mars 1901.

([2]) Hüls, *Munch. med. Woch.* 1902.

autre cause apparente de contagion de la tuberculose, sept succombent à cette maladie, soi-disant pour avoir consommé, pendant une année, le lait, le beurre et la viande de bêtes tuberculeuses.

On objecte que les décès successifs étant survenus à des intervalles de plusieurs mois, il peut s'être agi simplement d'une infection entre membres d'une même famille et non d'une tuberculose épidémique d'origine alimentaire et de source bovine. D'après Koch, si ce dernier mode d'infection avait été réellement la cause d'une mortalité aussi considérable, il eût fallu que les cas apparussent coup sur coup, dans le délai de six mois à un an, tout au plus, et non dans l'espace de quelques années.

Parmi les cas isolés d'infection alimentaire, il en est quelques-uns qui méritent de fixer l'attention.

L'observation du Dr Gosse ([1]), notamment, aurait, d'après Nocard ([2]), la valeur d'une expérience sur l'homme même. La fille du docteur de Genève, une jeune personne de 17 ans, qui avait toujours été bien portante et dont le milieu familial était exempt de tuberculose, mourut d'une maladie cachectisante, non déterminée par les médecins. Le père eut le courage de faire l'autopsie : il constata l'existence d'une tuberculose intestinale et mésentérique, d'origine alimentaire sans doute. Cette jeune fille avait consommé, à l'état cru, le lait de vaches dont quatre sur cinq furent reconnues tuberculeuses à l'épreuve de la tuberculine. A l'autopsie, deux d'entre elles avaient des lésions spécifiques des mamelles.

Koch repousse la signification attribuée à cette observation. Pour lui, rien ne prouve que la contagion n'a pas une autre source que le lait des vaches malades; on ne dit pas ce que sont devenus les consommateurs habituels de ce lait suspect; c'est probablement parce qu'aucun d'eux n'est devenu malade, sans quoi on n'aurait pas manqué de le faire.

Le cas du Dr Stang, d'Amorbach, cité par Lydtin, dans son rapport au IVe Congrès international de médecine vétérinaire de Bruxelles, 1883, a été également interprété en deux sens opposés par Bollinger ([3]) d'abord, qui lui accorde l'importance d'un fait expérimental, et par Koch qui, au contraire, lui conteste toute valeur dans le sens de l'infection de l'homme par le bœuf. Voici le cas : un enfant de 5 ans, de famille saine, meurt de tuberculose péritonéo-mésentérique avec lésions miliaires des poumons; il buvait depuis longtemps du lait frais d'une vache abattue plus tard

([1]) Gosse, *Journal de Genève*, 31 octobre 1893.

([2]) Nocard, *Les tuberculoses animales*, p. 124.

([3]) Bollinger, *Deutsche Zeitsch. für Thiermed.*, B. II, 1876, p. 281.

comme tuberculeuse; mais il n'est pas fait mention d'une mam
chez cette bête.

Johne [1] rapporte qu'une vache, choisie à cause de ses belles a
rences pour fournir du lait à l'enfant de son propriétaire, meurt t
culeuse; l'enfant, dont les parents étaient bien portants, meurt à
tour de tuberculose miliaire avec méningite, à l'âge de 2 1/2 ans.

Ce cas est susceptible des mêmes critiques.

Une observation d'Uffelmann [2] est encore moins significativ
s'agit d'un enfant qui meurt de catarrhe bronchique compliqué de t
culose ulcéreuse et noduleuse de la peau du visage, après avoir b
lait non bouilli d'une vache malade. Ni l'enfant soi-disant infecté,
vache suspecte n'ont subi l'épreuve de l'autopsie.

Demme [3], médecin en chef de l'hôpital Jenner pour enfants, à B
a publié, en 1883, plusieurs cas d'infection par le lait observés ch
petits malades de son service.

En vingt ans, sur un total de 2,000 enfants tuberculeux, quatre ét
morts de tuberculose intestinale et mésentérique pour avoir fait u
pendant un certain temps, du lait cru fourni par des vaches atteint
pommelière, toute autre cause de la maladie pouvant être éliminée
certitude.

Depuis lors, Demme a cité six nouveaux cas analogues et a con
dans l'espace d'un an, sept fois la tuberculose isolée de l'intestin
glandes du mésentère, chez des enfants.

Meyerhoff [4] mentionne la mort d'un homme infecté par le lait
vache tuberculeuse, sans ajouter aucun détail.

Hermsdorf [5] rapporte qu'une jeune fille, née de parents sains,
rut de tuberculose avec localisations principales du côté de l'in
et du larynx, ainsi que l'a révélé l'autopsie. Elle avait pris habitu
ment du lait provenant d'une étable où la tuberculose régnait en p
nence.

Ernst [6], d'après une enquête sur la question, apprit par un v
naire, que dans une famille prenant le lait d'une vache tubercu
avec lésion mammaire constatée, trois enfants étaient morts succe

(1) JOHNE, *Deutsche Zeitsch. für Thiermed.*, B. IX, 1883.
(2) UFFELMAN, *Arch. für Kinderheilk*, 1880, p. 414.
(3) DEMME, *Med. Jahresbücher der Thätigkeit des Jenner'schen Kinderspit* *Berne*, 1879-1882-1883.
(4) MEYERHOFF, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1884, p. 575.
(5) HERSMDORF, *Inaug. Diss. München*, 1889.
(6) ERNST, *Rap. Massachusetts Soc. for Promotion of Agricult.*, p. 4.

ment de la tuberculose, dans l'espace de cinq années. Les parents étaient en bonne santé.

Jacob et Panwitz [1] ont fait l'observation suivante : deux enfants de moins de 3 ans, dont les parents et les grands-parents étaient bien portants, meurent de tuberculose après avoir consommé le lait d'une vache qui paraissait en bonne santé, mais à l'abatage on reconnut qu'elle était atteinte de pommelière.

D'après Wyss [2], un enfant de 5 ans, mort de tuberculose intestino-mésentérique, aurait contracté la maladie en buvant du lait cru.

Klebs et Rievel [3] rapportent qu'un jeune homme, qui leur servait d'aide dans leurs expériences sur l'infection par le lait, fut atteint brusquement de tuberculose miliaire suivie de mort rapide. Il avait bu plusieurs fois du lait d'une vache tuberculeuse.

Klebs cite aussi un cas de tuberculose cérébrale chez un de ses six enfants, le seul qui eût pris du lait de vache.

Nicoll [4]. Il s'agit d'un enfant qui avait consommé du lait non bouilli et qui mourut de tuberculose primaire de l'intestin.

D'après la bibliographie de Repp [5], nous trouvons les observations de Hills, Léonhardt, Sontag, Rieb, Thorne.

Dans le cas de Hills, un enfant de 21 mois, qui avait pris, pendant une semaine, le lait d'une vache tuberculeuse, mourut trois mois plus tard de tuberculose intestinale.

Un second enfant, nourri au lait stérilisé, resta bien portant.

Hills pense pouvoir exclure toute autre cause d'infection.

Le même auteur cite le cas d'un garçon de 4 ans, mort de méningite tuberculeuse, et qui avait consommé, à l'état cru, le lait de deux vaches reconnues tuberculeuses à l'autopsie.

Léonhardt a observé deux cas de tuberculose des méninges, de l'intestin et des glandes mésentériques, chez des enfants nourris de lait de vaches tuberculeuses.

Sontag mentionne le cas d'un enfant de 6 mois, de parents bien portants, qui mourut de tuberculose intestinale pour avoir bu du lait de vache atteinte de pommelière.

(1) JACOB et PANWITZ, *Mittheil. aus dem amtlichen veter. Sanitätsbericht Preussen*, 1901.

(2) WYSS, *Correspondenzbl. f. schweizer Aerzte*, 1893, p. 225.

(3) KLEBS, *Deutsche thier. Woch.*, n° 3, 1902.

(4) NICOLL, *Archives of Pediatrics*, mai 1902.

(5) REPP, *The Journ. of Compar. Medic. and Vet. Archives*, novembre et décembre 1901.

Rich relate une observation intéressante relative à un jeune l né de parents sains, qui succomba à la tuberculose après avoir lait fourni par un troupeau de soixante-quatorze vaches dont so cinq étaient tuberculeuses. Un autre jeune homme contracta une tion mortelle dans les mêmes conditions.

En troisième lieu, Rich cite le cas d'une jeune femme qui tuberculeuse et mourut; la vache dont elle avait bu le lait mour même, un mois plus tard, de tuberculose avancée.

Thorne rapporte que trente-deux médecins de l'Ohio, sur tro trente-neuf, consultés à ce sujet, répondirent qu'ils avaient obse cas de tuberculisation de l'homme par le lait de vaches malades, et trois répondirent à la seconde question posée, en disant qu'ils des raisons de supposer que la tuberculose avait pu être transm la viande et par le lait, à des adolescents ou à des adultes.

Stalker et Niles ont observé, en l'espace de deux ans, la mort personnes, de 20 à 30 ans, habitant une ferme dans laquelle d vaches ont été reconnues tuberculeuses. L'hérédité familiale pa habitants de cette ferme, n'existait pas. Ce cas rappelle les infect masse des observations de Ollivier et de Hüls.

En terminant son travail sur la transmission de la tuberculose viande et par le lait, Repp tire plusieurs conclusions parmi les nous retiendrons les deux suivantes :

1° Le bacille de la tuberculose bovine est pathogène pour l'hon

2° L'usage de la viande et du lait de certains animaux tubercul capable de transmettre la tuberculose à l'homme.

S. Arloing ([1]) relate, d'après M. Léoty, de Clermont-Ferrand, l vation d'une jeune fille de 15 ans, très développée et très bien po née d'ascendants exempts de tuberculose, n'ayant jamais quitté sa et qui fut prise tout à coup d'une phtisie pulmonaire qui l'e rapidement. Six mois plus tôt, elle avait eu la fantaisie de boi grande quantité de lait d'une vache appartenant à son père, laqu repoussée du marché pour cause de tuberculose. Chez la jeune maladie avait débuté par de l'inappétence, mais ce symptôme est fr chez les tuberculeux, même à la période initiale; il n'impliqu nullement une localisation primaire des voies digestives.

Aux citations qui précèdent on pourrait ajouter celles, déjà ra ailleurs, de Max Wolf, de Fibiger et Jensen, de De Jong, de Raven qui démontrent l'existence dans les viscères de l'homme de baci

([1]) S. Arloing, *Presse médicale*, 12 février 1902.

type de ceux de la pommelière, et établissent ainsi l'origine bovine de ces bacilles; car, dans cette acception, les faits de l'espèce prouveraient à la fois que le bœuf est capable d'infecter l'homme et que la réciproque est également possible.

D'un autre côté, on pourrait leur opposer des observations contradictoires beaucoup plus nombreuses, non publiées pour la plupart.

Dans un relevé pour la Bavière, en 1879, Bollinger [1] rapporte toute une série de cas négatifs d'infection alimentaire, dans des conditions pourtant de nature à la favoriser. Il cite des individus isolés, des familles entières et même des villages faisant une consommation habituelle de viande et de lait provenant de bêtes tuberculeuses, sans que la tuberculose ait fait là plus de victimes qu'ailleurs.

Koch [2], depuis sa communication sur l'innocuité pour l'homme des produits alimentaires fournis par les animaux atteints de pommelière, a reçu de nombreuses lettres de personnes qui lui affirmaient s'être impunément exposées à la contagion par les aliments bacillifères.

Le savant bactériologiste trouve, quant à lui, que de toutes les observations citées dans la littérature médicale, il n'en existe pas une seule qui prouve d'une manière rigoureuse l'infection de l'homme par le lait ou la viande de bêtes tuberculeuses. Aussi, engage-t-il à recueillir des cas nouveaux en ne négligeant aucun des éléments d'appréciation qui manquent dans les observations anciennes. En effet, pour les cas d'infection considérés comme résultant de l'usage du lait, on ne renseigne pas toujours la présence d'une mammite tuberculeuse chez les vaches suspectes; on ne prouve pas — ce qui, à notre avis, est presque impossible, en dehors de la méthode expérimentale — que la tuberculose constatée chez le consommateur, enfant ou adulte, n'a pas une autre origine; on se contente de constater l'absence d'hérédité familiale, et c'est tout.

Koch voudrait d'abord la sanction de l'autopsie pour les personnes qui succombent à une tuberculose présumée de source animale, et ce, afin d'assurer le diagnostic des lésions, en même temps que leur localisation dans les organes digestifs. En second lieu, toute autre cause d'infection devrait être écartée, et la maladie devrait atteindre un certain nombre de consommateurs, à la fois ou dans un délai assez court. Enfin, il faudrait la preuve d'une tuberculose mammaire chez la bête ayant fourni le lait suspect.

Pour les cas cités comme négatifs, il y aurait lieu de déterminer si le

(1) Bollinger, *Deutsche Zeitsch. für Thiermed.*, 1882.

(2) Koch, *Deutsche med. Woch.*, n° 48, 1902.

lait venait d'une mamelle tuberculeuse et s'il était consommé c
cru. Les consommateurs, d'autre part, devraient être suivis pe
assez longtemps.

C'est seulement alors et en présence d'un nombre considéral
faits bien étudiés, que l'on pourra porter un jugement. non pl
probabilité, comme c'est le cas actuellement, mais de certitude pl
moins parfaite.

Évidemment, on doit exiger toutes les conditions requises po
bonnes observations, mais nous estimons que, dans ce domain
preuves sont presque irréalisables. L'homme échappe facilme
contrôle, et la tuberculose est insidieuse dans ses origines; aussi p
t-on toujours formuler l'objection que la maladie constatée ch
consommateur existait déjà, ou bien qu'elle est le résultat d'u
autre mode d'infection que de l'usage du lait cru.

Il en est d'ailleurs ainsi pour les observations cliniques en gé
et nous ne devons pas trop compter sur elles pour fournir la dé
tration rigoureuse de l'identité des virus tuberculeux de l'homme
animaux.

Conclusion.

C'est assez dire que si nous n'avions pas d'autres éléments de
mentation que les faits susmentionnés, il nous serait impossil
formuler une conclusion ferme à ce sujet.

CHAPITRE III.

Arguments tirés de l'anatomie pathologique comparée de la tuberculose chez l'homme et chez les différents anin

Actuellement, la thèse de la dualité de la pommelière et de la t
culose humaine, défendue par l'école de Virchow, au nom de l'ana
pathologique, n'a plus qu'une valeur historique. Il est presque inut
revenir sur cette question.

L'anatomie pathologique, d'ailleurs, dont on invoquait l'autorité
avouer son impuissance pour caractériser, par un critérium certai
lésions tuberculeuses vraies et pour les différencier de toute une sé
lésions similaires dites pseudo-tuberculeuses. Parfois, il lui est arr
méconnaître les premières, comme aussi d'attribuer à la tuberculo
lésions qui lui étaient tout à fait étrangères.

C'était fatal, car les lésions tuberculeuses ne correspondent pas

entité anatomo-pathologique univoque; elles sont, au contraire, assez polymorphes. Du reste, dans les infections — et il en est ainsi de la tuberculose — la forme et l'aspect des lésions sont accessoires comparativement aux propriétés biologiques de celles-ci. La spécificité n'est pas anatomique, mais plutôt étiologique. Aussi a-t-il fallu les découvertes de Villemin et de Koch pour mettre d'accord les anatomo-pathologistes et pour démontrer que l'unique critérium commun à toute lésion tuberculeuse quelconque, est la présence du bacille de Koch, reconnu par le microscope ou par l'inoculation aux animaux réactifs.

Par ses toxines spécifiques, ce bacille exerce sur les tissus une double action à la fois provocatrice et destructive : de là les lésions de défense si variées, dont le tubercule est le type le plus remarquable; de là aussi la nécrose et les dégénérescences des parties malades, sous des formes non moins variables.

Or, l'anatomie pathologique ne permettant pas de déterminer le caractère spécifique d'une lésion tuberculeuse dans une même espèce animale, on serait mal venu de s'appuyer sur une base aussi insuffisante, pour différencier les lésions de la tuberculose considérée dans des espèces distinctes, et, notamment, pour établir une séparation nosologique et, par suite, microbiologique entre la pommelière et la tuberculose humaine, sous prétexte que les manifestations anatomiques ne sont pas identiques dans les deux cas. Cette séparation ne se justifie pas plus pour la tuberculose de l'homme vis-à-vis de celle du bœuf, que pour la morve du cheval vis-à-vis de celle de l'âne, dont les lésions, cependant, diffèrent presque toujours.

On ne peut nier, toutefois, qu'il existe des différences entre les lésions habituelles de l'homme et celles du bœuf, quant à leurs caractères anatomiques, à leurs transformations régressives et à leurs distributions topographiques. Mais ces différences, outre qu'elles manquent souvent, dans les formes aiguës de la pommelière surtout, elles dépendent aussi bien du terrain envahi que du germe envahisseur. Car le même bacille ne produit pas toujours des lésions identiques chez les individus d'une même espèce : la tuberculose, en effet, est aussi capricieuse dans ses manifestations anatomiques que dans ses formes cliniques. Transportés sur des individus d'une espèce étrangère, les bacilles de l'homme comme ceux du bœuf, même lorsqu'ils sont prélevés dans des lésions d'aspect très différent, sont aptes à provoquer des granulomes infectieux ayant des caractères semblables et ne permettant pas de reconnaître l'origine du virus en cause. Il en est ainsi, par exemple, pour le bacille bovin inoculé au cobaye, au lapin, au chien, au singe, etc., chez lesquels on observe, en effet, des tubercules analogues à ceux de l'homme

et non des masses perlées ou pommées comme dans certaines tu
loses chroniques du bœuf, dans celles des séreuses particulièreme

D'un autre côté, lorsqu'il parvient à infecter une bête bovine, le
tuberculeux de l'homme engendre presque toujours des lésions rap
celles de la pommelière, y compris la crétification et l'encapsul
habituels. Tangl et Troje [1] ont même pu, au moyen de vapeurs
formées, modifier artificiellement la virulence du bacille humain vi
du lapin, de façon à lui faire reproduire, chez cet animal, des lési
grappes comme celles du bœuf.

Au surplus, comme l'ont démontré Schüppel, Orth, Klebs,
Wesener, Baumgarten, etc., et comme nous l'avons vérifié nous-
l'examen microscopique des tubercules de l'homme, du bœuf et
des oiseaux, surtout quand il est pratiqué avant la période de régr
permet de constater, aussi bien dans les uns que dans les autres, la
ture histologique du granulome tuberculeux type, avec ses c
géantes, épithélioïdes et lymphoïdes, sans oublier les bacilles
fiques. Non seulement cette structure leur est commune, mais, a
tion faite du bacille de Koch, elle appartient parfois aussi à des
indépendantes de la tuberculose, qu'on qualifie, pour cette rais
pseudo-tubercules ou de granulomes tuberculiformes.

Conclusion.

Il est permis de dire que l'anatomie pathologique de la tubercul
l'homme, comme de celle des animaux, ne peut légitimement pré
à la séparation des bacilles tuberculeux en espèces distinctes; a
traire, elle tend plutôt à établir, entre ces bacilles, un rapproch
bien net, en leur attribuant des lésions d'un type général assez ide
quant à leur organisation fondamentale et à leur évolution à
progressive et régressive, sur place ou à distance.

CHAPITRE IV.

Arguments tirés des statistiques de la morbidité tubercu chez l'homme et chez les animaux, dans les différents pa

La coexistence plus ou moins parallèle des tuberculoses hum
animale, dans les différents pays et dans les différents milieux,

[1] Tangl et Troje, *Deutsche med. Woch.*, 1892.

invoquée en faveur de l'identité spécifique des bacilles tuberculeux passant de l'homme aux animaux et *vice versa*.

Il ne s'agit évidemment que d'un facteur de simple présomption, mais non sans importance cependant, car, faute de chiffres précis, l'observation a permis de constater que la maladie se rencontre simultanément, sinon proportionnellement, chez l'homme et parmi le bétail. Pour certaines contrées, notamment, les statistiques de la morbidité tuberculeuse ont été assez concordantes.

En 1872, Zurn citait déjà ce parallélisme pour Iéna : la tuberculose du bétail comptait pour le sixième ou le cinquième des animaux abattus, et la tuberculose humaine, pour 20 p. c. des personnes autopsiées dans les hôpitaux. Zippélius et Bayard ont fait la même constatation. Behring, qui avait d'abord signalé le défaut de coïncidence dans les chiffres exprimant le nombre des tuberculeux humains et bovins dans la province de Hesse-Nassau, est revenu sur cette appréciation, après renseignements plus complets de la part des vétérinaires, et a parfaitement reconnu que les statistiques sont superposables.

Biedert, au contraire, serait arrivé à des résultats différents.

A notre avis, les statistiques, pour le moment du moins, ne peuvent être suffisamment exactes, car il est impossible de dénombrer tous les tuberculeux, tant dans l'espèce humaine que dans les espèces animales. On ne peut guère tabler que sur une fraction spéciale de la population qui ne représente pas la moyenne effective de la population entière. Et, selon la méthode utilisée — autopsie, tuberculination, examen clinique, tables de mortalité —, les chiffres relevés varieront nécessairement. Pour être fixé à cet égard, il faudrait une enquête générale, rigoureuse et systématique, ce qui est pratiquement chose à peu près impossible, la question de diagnostic, pendant la vie, laissant la porte ouverte à de trop nombreuses erreurs.

Mais, même si on pouvait la réaliser, cette enquête ne fournirait qu'un argument de probabilité pour ou contre l'unité des virus tuberculeux. Car, en admettant la contagion réciproque pour l'homme et pour le bœuf, il ne doit pas en résulter nécessairement une morbidité équivalente pour les deux espèces, parce que la transmission de la tuberculose, dans la vie ordinaire, se fait surtout par un contact plus ou moins intime et prolongé. C'est pourquoi elle a lieu surtout entre individus de même espèce, par contagion *inter se*, peut-on dire; cette *contagion homogène* est nterhumaine ou interanimale principalement. En conséquence, même si elle est possible, l'infection entre sujets d'espèces différentes doit être assez faible, non pas tant que les bacilles manquent de virulence, mais les occasions de la réaliser font plus ou moins défaut. Toutefois, par le

fait de la consommation du lait et de la viande des bêtes tub
leuses, l'infection de l'homme par le bœuf serait plus considérabl
l'infection en sens inverse, d'autant plus que la réceptivité expéri
tale du bœuf vis-à-vis de la tuberculose humaine s'est montré
considérable et que, d'un autre côté, les bacilles bovins représe
en général, le maximum de virulence pour presque toutes les es
animales.

Mais, une fois infectée par un individu d'une espèce différente, l
time peut désormais propager la maladie parmi ses congénères, e
là le principal danger de la *contagion hétérogène*.

Dans des conditions aussi complexes et aussi variables de dissé
tion de la tuberculose parmi des individus de même espèce ou d'e
différente, on comprend la valeur plutôt accessoire des statistiques
morbidité, pour décider de l'analogie ou de la dissemblance des ba
intervenus. Mais, comme nous l'avons dit, *la coexistence constante
maladie de l'homme et du bétail, même en dehors de toute concordan
chiffres, constitue une certaine présomption de similitude étiologique,
rien de plus.*

Une chose bien digne de remarque, à cet égard, c'est la consta
très fréquente de la tuberculose simultanément parmi les habita
parmi les animaux d'une même exploitation agricole. C'est ainsi q
vétérinaire Bigoteau [1] a observé que, sur trente et un de ses client
les étables étaient infectées de tuberculose, dix-neuf ont vu la m
contaminer un ou plusieurs membres de leur famille. L'habitud
paysans de la Beauce de passer les soirées d'hiver dans les étables,
économiser le combustible, est peut-être la cause de cette coexis
de la pommelière et de la tuberculose humaine dans le cas cité.

CHAPITRE V.

Des rapports existant entre les bacilles de la tubercul des oiseaux et ceux de la tuberculose des mammifères.

La question de savoir si le bacille tuberculeux aviaire appartien
même espèce microbienne que celui de la tuberculose des mamm
est déjà ancienne; elle a soulevé des discussions semblables à cell
viennent de surgir au sujet de l'identité des bacilles de la tuberc
humaine et de la pommelière. Et chose bien digne de rema

(1) Cité par Nocard, *Les tuberculoses animales*, p. 121.

c'est que, tout à fait comme dans le débat actuel, les opinions à cet égard, ont subi la même évolution. Dans le principe, la découverte chez les oiseaux tuberculeux d'un bacille ayant les mêmes caractères histo-chimiques que le bacille de Koch, avait paru suffisante pour conclure à l'identité de la tuberculose dans toutes les espèces animales, indistinctement; mais les recherches ultérieures ne tardèrent pas à faire connaître des différences importantes entre le bacille aviaire et celui des mammifères, au point que leur dissemblance, d'abord soupçonnée, fut catégoriquement affirmée par certains bactériologistes. Et tandis que Rivolta, Maffucci, Gamaléia, Straus et Wurtz, H. Martin, Koch, etc., contestaient l'identité de la tuberculose chez l'homme et chez les oiseaux, d'autres, et notamment, Cadiot, Gilbert, Roger, Arloing, Courmont, Dor, Nocard, Johne, Behring contribuaient à la réhabilitation du bacille aviaire parmi les autres bacilles de la tuberculose formant l'espèce unique dite bacille de Koch.

Assurément, tout le monde reconnaît que la tuberculose des volailles s'éloigne sous bien des rapports de la tuberculose des mammifères; mais les différences constatées sont-elles de nature à justifier une séparation complète et absolue entre ces deux maladies et par conséquent entre les germes spécifiques qui les représentent? C'est ce que nous nous allons voir en examinant la valeur des faits invoqués pour cette séparation.

Ces faits sont de trois ordres : ils portent sur la morphologie, sur les cultures et principalement sur l'action pathogène des bacilles aviaires comparés à ceux de l'homme et des autres mammifères.

1° *Caractères morphologiques différentiels.*

On dit que le bacille des oiseaux est plus long, plus mince et moins résistant à la décoloration que celui de l'homme.

Il est à peine utile de faire remarquer la fragilité de cette différence basée sur des caractères aussi changeants : il existe des bacilles courts chez les oiseaux et des bacilles longs chez les mammifères. Nous avons observé dans une culture aviaire et dans des lésions du cobaye infecté par la poule, des formes rappelant les bacilles courts et trapus du bœuf, et dans une préparation de Bordet, nous en avons vu de très longs et grêles voisinant avec d'autres spécimens courts. D'ailleurs, dans les lésions naturelles des oiseaux, les bacilles sont très variables, et il en est de même des bacilles des mammifères, qui peuvent présenter dans la tuberculose urinaire, par exemple, une longueur équivalente à celle des plus longs bacilles aviaires.

2° *Caractères différentiels des cultures.*

a) Le bacille aviaire cultive à des températures élevées, jusqu'à même 45°; celui de l'homme ne végète plus à partir de 41°; mais une simple conséquence de leur adaptation à la température diffé de leurs habitats ordinaires;

b) Sur solides, les cultures aviaires sont humides, grasses, luis (type gras), luxuriantes et végètent rapidement; celles de l'homn plus encore celles du bœuf, sont sèches, écailleuses (type sec), ma et à poussée plus lente.

La dissociation, facile pour les premières, est difficile pou secondes.

c) Dans le bouillon, le bacille aviaire, moins exigeant et plus accor dant sous le rapport de la qualité du milieu, pousse rapidement et d un trouble uniforme presque sans grumeaux; tandis que le b humain préfère le bouillon glycériné, végète plus lentement, et for la surface un voile plus ou moins plissé pendant que des grumea déposent peu à peu au fond du ballon.

Il en est habituellement ainsi, la chose est parfaitement exacte; il y a des exceptions. Il arrive que le bacille des mammifères c d'emblée — mais plus souvent par suite de procédés artificiels — co le bacille aviaire, et réciproquement.

Grancher (1) a observé des cultures de bacilles humains sur g glycérinée, présentant l'aspect des cultures aviaires. Fischel (2), é ment, a transformé les cultures humaines en type aviaire, en faisan cultures sur jaune d'œuf d'abord, puis sur gélose boriquée. Bezanç Griffon (3) ont fait la même remarque pour des cultures humaine mélange d'agar glycériné et de jaune d'œuf.

Arloing, comme nous l'avons déjà rappelé, a obtenu, dans le bou glycériné, des cultures homogènes de bacille humain et même de ba bovin. Et Nicolas, opérant avec des bacilles ainsi modifiés, a repr des cultures sur solides rappelant les cultures aviaires, même dan réensemencements successifs.

Nocard avait déjà obtenu la même aptitude pour le bacille hu adapté à l'organisme de la poule, par un séjour de plusieurs mois

(1) GRANCHER, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1891.

(2) FISCHEL, *Berl. klin. Woch.*, 1893.

(3) BEZANÇON et GRIFFON, *Société de biologie*, 3 mai 1903.

le péritoine de cet animal et sous la protection d'une membrane de collodion.

Inversement, le bacille aviaire, après avoir été repiqué plusieurs fois, et même dès le début, peut donner des cultures sèches, grenues comme le sont habituellement les cultures du bacille humain ou bovin.

3° *Caractères pathogéniques différentiels.*

a) Très sensibles au bacille aviaire, les oiseaux se montrent réfractaires au bacille des mammifères.

Mais cette immunité naturelle n'est que relative et inconstante, car la tuberculose de l'homme, du singe et du bœuf a pu être transmise expérimentalement aux volailles; d'autre part, on a observé la contagion spontanée des oiseaux par des crachats de personnes tuberculeuses.

On a remarqué souvent que les lésions, dans ces cas, étaient d'abord moins généralisées que dans les cas d'infection avec la tuberculose aviaire; mais que, par des passages successifs, la tuberculose des mammifères gagnait en virulence pour les volailles, et produisait des lésions aussi étendues et aussi graves que dans la maladie ordinaire.

Au moyen d'une culture de bacilles de singe, Koch a transmis à la poule une tuberculose généralisée.

J. Courmont et Dor [1] ont obtenu chez les oiseaux inoculés en série avec des bacilles de l'homme et du bœuf, une tuberculisation bien typique tendant de plus en plus à la généralisation.

Cadiot, Gilbert et Roger [2] sont parvenus également à infecter des poules — cinq sur quarante — avec des bacilles de mammifères.

Nocard [3] a pu acclimater le bacille humain chez la poule et le transformer en un bacille tout à fait semblable au bacille aviaire. L'éminent professeur d'Alfort opéra cette transformation par la méthode de cultures *in vivo* — dans l'abdomen des poules — au moyen de sacs de collodion entravant l'action phagocytaire, et permettant aux bacilles de vivre en sécurité sur le terrain aviaire.

Les oiseaux, qui se montrent très résistants à l'inoculation du bacille ordinaire de l'homme, se laissent facilement infecter par le bacille modifié.

(1) J. Courmont et Dor, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris, 1891.

(2) Cadiot, Gilbert et Roger, *Mém. soc. de biologie*, Paris, 1891.

(3) Nocard, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 561, et *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1898.

Nocard a trouvé, en outre, chez un homme phtisique, des bacilles analogues à ceux des volailles : peu actifs pour le cobaye, très virulents pour le lapin (septicémie), ces bacilles en culture donnaient ordinairement, par inoculation aux oiseaux, une tuberculose à marche rapide. Lui aussi, d'ailleurs, a réussi *parfois* à transmettre aux volailles la tuberculose des mammifères.

Le savant expérimentateur se prononce pour l'identité du virus humain et du virus aviaire, en se basant : 1° sur l'existence de bacilles du type humain dans les localisations thoraciques de la tuberculose du cheval et de bacilles du type aviaire dans les localisations abdominales; 2° sur les cas dûment constatés d'infection de basses-cours par l'homme phtisique ; 3° sur la possibilité de transformer les bacilles humains en bacilles aviaires.

E. Wiener (1) a pu également modifier des bacilles de mammifères, en les cultivant dans l'abdomen de la poule par un procédé analogue à celui de Nocard, mais en remplaçant les ampoules de collodion par de petits sacs plus résistants, formés de papier de soie et de collodion. D'autre part, il a obtenu d'emblée, chez des poules préalablement tuberculinées, une infection générale, en leur injectant sous la peau une culture de bacilles du cheval. Les bacilles recueillis dans les lésions s'éloignaient plus ou moins du type originel pour se rapprocher davantage du type aviaire, car ils cultivaient encore parfaitement à 43°, mais d'une manière moins rapide et moins luxuriante que les bacilles ordinaires des oiseaux.

Quant aux bacilles du cheval ayant séjourné de soixante-quinze à quatre-vingt-cinq jours dans des sacs inclus dans l'abdomen des poules, ils avaient subi absolument la même modification que ceux ayant passé par l'organisme de ces animaux. Le bacille du type mammifère s'était donc transformé, dans les deux cas, en bacille du type aviaire, rien que sous l'influence du milieu, fait déjà bien démontré d'ailleurs.

Cliniquement, l'infection directe des oiseaux par la tuberculose humaine paraît hors de doute, si on s'en rapporte aux observations de Johne (2), Nocard (3), de Lamallerie (4), Bollinger (5), Cagny (6), Durieux (7), Faure (8) et d'autres encore. Dans les cas relatés, l'ingestion

(1) E. Wiener, *Wiener klin. Woch.*, 1903, n° 20.
(2) Johne, *Deutsche Zeitsch. für Thiermed. u. vergleich. Pathol.*, 1884.
(3) Nocard, *Recueil de méd. vét.*, 1885.
(4) de Lamalterie, *Gaz. méd. Paris*, 1885.
(5) Bollinger, *Congrès de Strasbourg*, 1885.
(6) Cagny, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris, 1888.
(7) Durieux, *Annales de méd. vétér.*, 1889.
(8) Faure, *Progrès vétér.*, n° 18, 1901.

de crachats de phtisiques aurait décimé des basses-cours entières.

Certains oiseaux seraient plus sensibles que les poules au virus humain : le perroquet, notamment.

Eberlein [1] a constaté personnellement plusieurs exemples de contagion du perroquet par l'homme, et trois en sens inverse. Fröhner partage également cette opinion que la tuberculose du perroquet et celle de l'homme ont des relations de cause à effet ; il a observé 170 fois la tuberculose sur un total de 700 perroquets présentés à sa clinique, soit 25 p. c.

b) Contrairement à la tuberculose de l'homme et du bœuf, la tuberculose des oiseaux est inoffensive pour le chien et pour la plupart des mammifères. Chez le cobaye, elle ne donnerait pas de tubercules macroscopiques et l'infection ne se généraliserait pas. Le lapin, sans être plus sensible à la tuberculose aviaire qu'à celle des mammifères, montre beaucoup plus de réceptivité pour la première que le cobaye. D'après Straus et Gamaléia [2], la tuberculose des oiseaux donne, seule, une nfection générale du type septicémique de Yersin, quand l'inoculation est pratiquée dans les veines du lapin.

C'est sur ces particularités de la virulence du bacille aviaire que l'on a voulu baser un critérium de sa spécificité différente de celle du bacille des mammifères et de l'homme, notamment. En effet, son action infectante, faible pour le cobaye, plus marquée pour le lapin, nulle pour le chien, même en injection intra-veineuse, fait un contraste avec la virulence précisément inverse du bacille humain. Si on ajoute que, en opposition avec les bacilles des mammifères, le bacille aviaire tue régulièrement les oiseaux, on aura l'impression d'une différence suffisamment profonde pour autoriser son classement dans une autre espèce microbienne que le bacille de Koch, comme l'ont proposé de nombreux bactériologistes. Mais ces caractères si tranchés sont-ils constants, et le sont-ils toujours d'une manière aussi radicale ?

Constatons d'abord que le bacille aviaire est constamment tuberculigène chez les oiseaux et presque toujours chez les mammifères réceptifs ; que les lésions produites par ce bacille ne diffèrent ni par leur structure, ni par leur évolution de celles qui résultent de l'action des bacilles de mammifères.

Même chez le lapin et en injection intra-veineuse, le bacille aviaire est

(1) Eberlein, *Monatsheft für prakt. Thierheilk.*, XI. B., 3. Heft, 1899.

(2) Straus et Gamaleïa, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, Paris, et *Archives de méd. expérim.*, 1891.

loin de déterminer toujours la septicémie du type Yersin. D'un autre c cette forme de tuberculose ne lui est pas exclusive : Yersin et Fischel l reproduite, le premier avec des cultures bovines, le second avec cultures humaines.

Par injection dans le sang, Courmont et Lor (1) ont obtenu ch lapin des tubercules dans les poumons, les plèvres, les reins, la ra même dans les articulations, et, par injection péritonéale, ils reproduit la tuberculose généralisée sur douze sujets inoculés. A passage par le lapin, le bacille aviaire avait acquis une virul telle pour le cobaye que, sur quarante-huit sujets inoculés sous la p quarante-deux eurent une tuberculose généralisée typique, comme résultant d'une infection par le bacille humain.

Ces expérimentateurs considèrent le bacille aviaire comme une va du bacille des mammifères adapté à l'organisme des oiseaux ; ils ont d'ailleurs, lui restituer] une partie de ses propriétés primitives, com d'autre part, Arloing et Courmont avaient transformé artificielleme bacille humain en une variété possédant des attributs du bacille oiseaux. Au surplus, le bacille aviaire entretenu en culture pendant ans, et par suite éloigné de son terrain naturel, tend à revenir au bacille des mammifères et possède dès lors la propriété de tubercu à la fois le cobaye, le lapin et les poules ; mais un seul passage l'organisme des oiseaux, suffit pour lui faire perdre la modalité lente du bacille humain, et en même temps son aptitude à tubercu le cobaye.

Suivant la dose injectée dans les veines, Grancher et Ledoux-Leba ont obtenu chez le lapin, soit des tubercules apparents, soit de l'i tion générale sans tubercules.

Cadiot, Gilbert et Roger (3) ont montré aussi l'infection de cobaye le virus des oiseaux, et, de plus, ils ont établi qu'après trois pass par les mammifères, ce virus devient incapable de tuberculiser poules : ç'a été le cas pour le virus tuberculeux d'un faisan, tran successivement à trois séries de cobayes. Ils ont reproduit, d'autre chez le lapin, tantôt des tubercules manifestes, tantôt l'infiltration tu culeuse.

Hueppe et Fischel (4), en modifiant les milieux de culture, ser parvenus aussi à rendre virulents pour les mammifères, les bacilles

(1) Coumont et Lor, *loc. cit.*
(2) Grancher et Ledoux-Lebard, *Archives de méd. expérim.*, 1892.
(3) Cadiot, Gilbert et Roger, *Société de biologie*, 1890.
(4) Hueppe et Fischel, *Berl klin. Woch.*, n° 34, 1901.

oiseaux et *vice versa*. Pour eux, la différence des milieux expliquerait, de la même façon, les modifications constatées dans le bacille humain, et dans le bacille bovin.

Nous avons également réussi à tuberculiser des cobayes, même à un degré mortel, en leur injectant dans le péritoine du virus aviaire de différentes souches. Le dernier cas que nous avons observé, est celui d'un cobaye inoculé avec des lésions d'une poule qui avait servi également à infecter un lapin. Après huit semaines, celui-ci avait une tuberculose miliaire du péritoine; le cobaye n'avait que quelques tubercules riches en bacilles gros et courts, dans l'épiploon, dans les poumons et dans le foie, lequel était en même temps très congestionné. Ces animaux avaient été sacrifiés anticipativement en vue de la publication de notre travail.

Behring (1), qui possédait déjà deux souches de bacilles de la poule ressemblant à ceux de l'homme, a pu établir récemment, par l'observation clinique et par l'expérimentation, l'identité généalogique de certains bacilles aviaires et du bacille bovin. Voici le cas :

Dans une ferme, des poules s'infectent en mangeant les viscères d'une vache morte de pommelière avancée. Les cultures des bacilles repris sur les poules ont les caractères des bacilles aviaires, mais leur virulence pour les mammifères est différente : elle est très grande pour le lapin, le cobaye et même pour le bœuf. Vis-à-vis de ce dernier, elle se rapprochait de la virulence des cultures de bacilles bovins du laboratoire de Marbourg. Les bœufs vaccinés contre le bacille bovin résistaient également à ce bacille aviaire.

Behring pense que les bacilles ordinaires des oiseaux, qui sont peu virulents pour les mammifères, pour le cobaye en particulier, ont une origine humaine; ils formeraient une variété du bacille de l'homme.

Krüse et Pransini (2) avaient aussi observé antérieurement quatre types de bacilles, dont deux de souche humaine et un de souche bovine, qui se comportaient comme des bacilles aviaires dans les cultures et dans les inoculations aux cobayes, aux lapins et aux poules.

Enfin, pour compléter le rapprochement, ajoutons que Garino (3) a constaté comme Arloing, Roux, Babès, De Jong, etc., que la tuberculine préparée avec des cultures aviaires agissait sur les tuberculeux comme la

(1) Behring. *Berlin. thierärztl. Woch.*, n° 47, 1902.
(2) Krüse et Pransini, *Zieglers Beiträge*, t. XII, 1893.
(3) Garino, *Giornal della R. Soc. Veterin. Ital.*, p. 659, 1901.

tuberculine provenant des cultures de bacilles humains ou bovin les cobayes progressivement habitués à la tuberculine des mamn résistaient non seulement aux doses mortelles de cette tuberculine encore aux doses mortelles de la tuberculine des bacilles av Celle-ci, toutefois, d'après De Jong, aurait une activité inférieu tuberculine ordinaire.

Les cultures aviaires, d'autre part, exercent sur les mammifèr action vaccinante contre leurs propres bacilles. Richet et Héricou conféré au chien et au chat inoculés avec des bacilles aviaire immunité contre les bacilles humains. De même, Mac Fadeyan, B ont obtenu l'immunisation chez les bovidés au moyen de cultu bacilles de la poule. Le vocable « galliner » a même été propos remplacer dans la circonstance le terme « vacciner ».

Dans cet aperçu, nous avons insisté plutôt sur les rapproche constatés entre les bacilles des oiseaux et ceux des mammifères, à de leur grande valeur interprétative contre la thèse de la non ident tuberculoses. Ils nous permettent, en effet, de concevoir que si le aviaire et le bacille humain ou bovin ont des propriétés diffé dans leurs types naturels ordinaires, cela paraît être le fait d'une fication du germe tuberculeux sous l'influence des milieux q servent d'habitat. Car, en changeant de milieu, les bacilles chang même temps de caractères, pour prendre ceux du type corresp au terrain nouveau qui les a adoptés. Une fois qu'il a passé par nisme des mammifères, le bacille des oiseaux acquiert pour les pr une virulence plus grande et pour les seconds une virulence plus Le cobaye, par exemple, se laisse tuberculiser facilement par le aviaire qui a repris pied en terrain des mammifères, en passa le lapin. Inversement, le bacille des mammifères qui a passé p oiseaux, devient plus infectant pour ceux-ci, mais en même temps de son activité pour ceux-là.

Dans les conditions naturelles, ce passage des bacilles des mamm par les oiseaux et *vice versa* ne doit pas être facile, à raison précis de l'écart considérable qui existe entre les facteurs essentiels néce à toute contagion : la réceptivité du terrain et la virulence du ger

Conclusion.

Si, au point de vue bactériologique, on ne peut admettre de sépa complète entre la tuberculose aviaire et la tuberculose humai bovine, on doit reconnaître cependant que ces modalités d'une espèce morbide doivent être très éloignées au point de vue pra

c'est-à-dire sous le rapport de leurs conséquences hygiéniques réciproques.

Compte rendu de nos expériences personnelles.

Afin d'augmenter notre contribution personnelle à la solution du problème posé devant le Congrès, nous avons organisé une série d'expériences sur des animaux de différentes espèces, auxquels nous avons cherché à transmettre soit la tuberculose de l'homme, soit la tuberculose des autres mammifères ou des oiseaux, d'une manière systématique et comparative.

Parmi les animaux qui nous ont servi, nous comptons : six bêtes bovines, trois chèvres, six porcs, vingt-quatre singes, quelques oiseaux (poules, pigeons, canards) et un grand nombre de lapins et de cobayes; ces derniers plus particulièrement comme réactifs et comme milieux naturels de culture.

Nous les avons répartis d'abord en deux groupes tenus séparés, chacun dans un bâtiment spécial : le premier, composé exclusivement de singes, était destiné à recevoir du virus tuberculeux des animaux, bœufs, porcs, oiseaux — ce groupe représentait virtuellement l'homme exposé à l'infection tuberculeuse d'origine animale —; le second, comprenant tous les autres sujets, devait être soumis à l'action du virus humain — c'était la contre-partie : les animaux bovins ou porcins, etc., exposés à l'infection par l'homme.

Après la réalisation de cette première partie de notre programme, nous avons voulu étudier comparativement les résultats produits sur les mêmes espèces animales par leur propre virus, de source directe ou après passage par des animaux du groupe opposé. Nous avons essayé, notamment, le virus de la pommelière sur le bœuf, puis le même virus ayant passé par un ou plusieurs singes, et cela, afin de juger de ses modifications éventuelles, comme celles qu'il est supposé subir dans l'organisme humain.

En opérant ainsi, notre but était de réaliser deux cycles complets : du bœuf ou du porc au singe avec retour au bœuf ou au porc — *cycle bovin* ou *porcin* — et *vice versa*, de l'homme au bœuf et de celui-ci au singe — *cycle humain* — avec ou sans cobayes interposés.

Notre plan a pu être exécuté en grande partie.

Comme on le voit, tous nos sujets d'expérience appartiennent espèces douées de la réceptivité naturelle à la tuberculose.

D'un autre côté, pour rester dans les conditions de la nature, avons employé le virus tuberculeux sous les formes naturelles, à soit de produits *impurs* (pus, crachats, etc.), de tuberculoses ouv soit de produits plus ou moins *purs* (fragments d'organes malad tuberculoses fermées; soit encore de produits *épurés* par un ou plu passages par le cobaye ou le lapin.

Ces matières infectantes provenaient des abattoirs et des hôpita Bruxelles, de l'école de médecine vétérinaire ou du service san officiel.

Pour en assurer les qualités, nous les avons régulièrement contr 1° quant à la présence, au nombre approximatif et aux caractères phologiques des bacilles, par l'examen microscopique; 2° quant virulence, par l'inoculation au cobaye et parfois aussi au lapin.

Ce double contrôle était ensuite répété dans chaque cas d'autops animaux morts après inoculation, afin de vérifier la fixité ou la bilité des germes, après leur passage dans un organisme étranger.

Les cultures sur milieux artificiels n'ont été pratiquées que rechercher les soi-disant différences signalées entre les bacilles culeux de l'homme et ceux des animaux. Dans nos expériences actu nous en avons fait très peu usage, car nous avons donné la préféren germes *vivant à l'état parasitaire* et provenant directement des indi malades, plutôt qu'aux germes entretenus à l'état de pureté, mais des *conditions artificielles*, par la méthode des cultures *in vitro*. Ce bien entendu, sans déprécier en aucune façon un procédé essentiell scientifique et absolument indispensable dans toutes les recherche tériologiques. Si nous avons choisi les produits naturels, c'est pour rapprocher des conditions de l'infection dans la vie réelle et aussi échapper au reproche adressé parfois aux expérimentateurs recours aux cultures, d'avoir eu affaire à une seule souche de ba modifiés et amoindris dans leur virulence, même jusqu'au deg saprophytisme. Il est vrai que ce reproche peut toujours être é attendu que l'inoculation préalable aux petits animaux suffit pou blir le degré de virulence d'une culture quelconque.

Nous nous proposons bien, du reste, de revenir à ce procédé dar expériences ultérieures.

Outre les produits tuberculeux recueillis sur les individus in d'une manière spontanée, nous avons utilisé les organes de petits maux inoculés en vue de les transformer en véritables *cultures natu in vivo*.

A cet effet, nous avons entretenu sur des lots distincts de cobayes ou de lapins, toute une collection de bacilles divers, de l'homme, du bœuf, du porc, du cheval, du singe, du lion, etc. Chez ces cobayes dits humains, bovins, etc., nous étions toujours certain de trouver, au moment voulu, des bacilles de telle ou telle origine, avec toutes leurs propriétés parasitaires et virulentes. Pour cela, nous avons pris soin de renouveler de temps en temps la souche, afin d'éviter éventuellement une trop grande adaptation des germes à l'organisme de l'animal incubateur. Cela nous permettait, d'autre part, de vérifier les différences signalées au sujet de l'action des divers virus tuberculeux sur les petits animaux.

Enfin, pour réaliser autant que possible d'une manière complète, les conditions naturelles de l'infection tuberculeuse, nous avons cherché à la provoquer de préférence par la méthode de l'ingestion, les matières infectantes étant mélangées aux aliments. Les moyens artificiels, par injection hypodermique, mammaire, trachéale ou intra-péritonéale n'ont été employés que chez les bovidés, les chèvres et les petits animaux de laboratoire. Quant au procédé par inhalation, nous n'étions pas outillé ni secondé de façon à pouvoir l'effectuer sans danger, et nous y avons renoncé. Il en a été de même pour la méthode intra-veineuse, la plus sûre, mais applicable aux cultures principalement, sinon exclusivement.

La voie digestive étant la moins propice à l'infection, ainsi qu'il résulte des expériences de Galtier, Wégener, Bollinger, Nocard et de tous ceux, d'ailleurs, qui ont étudié la tuberculose, les résultats obtenus de cette façon n'en sont que plus probants. Et lorsqu'ils sont positifs, ces résultats prouvent non seulement la *réceptivité théorique, artificielle*, mais encore ce que nous appellerons la *réceptivité pratique, naturelle*, la seule valable dans la lutte contre la tuberculose.

Sans être différentes au point de vue du principe, ces deux formes de réceptivité offrent cependant une nuance sensible chez certaines espèces animales, qui contractent facilement la tuberculose expérimentale et qui ne la prennent presque jamais spontanément à l'état de nature par cohabitation.

Pour d'autres espèces, c'est plutôt l'inverse.

La tuberculose n'est d'ailleurs pas la seule maladie infectieuse dans ce cas : les inoculations expérimentales restent parfois infructueuses, alors que l'infection spontanée se produit couramment; et *vice versa*, tels animaux réfractaires, apparemment tout au moins, à la maladie naturelle, sont cependant susceptibles de contracter cette maladie lorsqu'on la leur inocule en quelque sorte de force, par des procédés artificiels. Mais nous n'avons pas à discuter ici comment se transmet la tuberculose; il suffit simplement de rechercher si oui ou non l'infection est

possible entre individus d'espèces différentes, particulièrement
l'homme et les animaux, et si, par conséquent, il y a identité ou
identité du virus chez toutes les espèces.

C'est pourquoi toutes les expériences, qu'elles empruntent des pro
naturels ou artificiels, sont valables au point de vue du principe
s'agit d'établir.

Par les considérations qui précèdent, nous avons voulu uniqu
faire ressortir que les méthodes naturelles d'infection avaient l'ava
d'ajouter un renseignement supplémentaire précieux au point de v
l'hygiène.

Dans l'exposé de nos expériences, un chapitre spécial sera cons
chaque espèce animale soumise aux épreuves diverses de l'inf
tuberculeuse.

Nous croyons inutile de dire que les précautions ont été prises
éviter tout ce qui pouvait fausser les résultats de semblables reche
Comme la tuberculine a servi de réactif de contrôle pour la plupa
animaux, les doses de cet agent, indiquées dans les protocoles,
tendent de la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, de Paris.

Sauf indication contraire, les inoculations au cobaye et au lapi
toujours été pratiquées par voie péritonéale.

A. — Expériences sur le singe.

Nous avons opéré sur vingt-quatre singes (*macacus rhésus* et *ce
thecus callithrix*), nouvellement importés.

Après une observation de quelques jours, les animaux étaient
et éprouvés à la tuberculine, à la dose de $^1/_2$ à 1 centigramme.
quantité de réactif s'est montrée parfaitement suffisante, car, su
singes devenus malades au cours des expériences, elle donnai
réaction considérable de 1.5 à 2° C., sauf dans les périodes avanc
la maladie, où la température très élevée, avant, s'abaissait même
la tuberculination, mais alors les animaux en étaient gravement
posés.

Nous avons eu l'avantage de recevoir tous sujets bien portants, h
les quatre derniers, arrivés en mars 1903, alors que nos princ
expériences étaient terminées, et dont trois, ayant de la fièvre (40.
se sont comportés à l'épreuve de la tuberculine comme des tul
leux avancés. Aussi avons-nous renoncé à nous en servir et no
avons sacrifiés. Les trois sujets malades étaient atteints de tuber
pulmonaire, confluente et caséeuse, avec granulations miliaires d
et de la rate, mais sans altération des glandes mésentériques ni de l'

tin; le quatrième, qui avait une température moindre et n'avait pas réagi à la tuberculine, était parfaitement sain.

Toujours, nos singes sont restés en bonne santé aussi longtemps qu'ils n'ont pas reçu de matière infectante, et ceux qui sont morts n'ont présenté que des lésions en rapport avec la méthode d'inoculation employée. Un d'eux, le n° 14, qui survivait encore après 256 jours d'observation, sans avoir jamais réagi à la tuberculine, fut abattu et trouvé normal à l'autopsie.

Les animaux répartis dans des loges séparées étaient tenus à l'abri de toute contagion accidentelle. Leur nourriture, à part les carottes et certains fruits, était toujours cuite; leurs déjections étaient reçues sur une épaisse couche de tourbe placée sous les cages et tenue constamment humide par une solution antiseptique.

Pour réaliser l'infection, nous avons employé la méthode par ingestion, à l'exclusion de toute autre, et, comme matières infectantes, nous avons donné des lésions tuberculeuses d'origine bovine ou porcine, dissimulées dans des fruits tels que des fraises, des cerises, des raisins, etc., ou mélangés aux aliments. Ces lésions provenaient directement des organes de bêtes de boucherie ou de cobayes et de singes préalablement infectés par des produits virulents de bœufs ou de porcs tuberculeux.

Nous avons aussi étudié l'action du lait bacillifère provenant de vaches atteintes de tuberculose mammaire.

Comme on le voit, nos expériences sur le singe correspondent aux conditions dans lesquelles se trouve l'homme vis-à-vis des produits alimentaires naturels d'origine bovine et porcine. Aussi ont-elles une grande signification, non seulement au point de vue théorique, mais encore — ce qui est plus important — au point de vue pratique, d'autant plus que deux sujets seulement ont échappé à l'infection.

Notre programme comportait aussi l'épreuve sur le singe de l'action infectante de produits tuberculeux humains, de source directe ou ayant passé par le porc et par la chèvre; mais ces expériences n'ont pu être réalisées jusque maintenant.

Une seule fois, nous avons essayé l'action de la tuberculose aviaire sur le singe, mais sans résultat probant, le sujet (n° 22) étant mort subitement, sans tuberculose confirmée, six mois après les autres animaux mis en expérience à la même date que lui.

I. — Tuberculose bovine inoculée au singe par ingestion.

Les expériences faites avec le virus bovin offert au singe par les aliments, comprennent quatre séries.

a) *Action sur le singe de lésions tuberculeuses venant directement du*
(Série SBA) [1].

Quatre singes ont été soumis à l'épreuve de l'ingestion de ma tuberculeuses recueillies dans les abattoirs, sur des bêtes bovines re en totalité ou en partie de la consommation. C'étaient des ganglio d'autres organes dans lesquels la présence et les caractères des ba étaient d'abord contrôlés.

Nous en avons donné de ***très petites quantités*** — environ 30 à 50 grammes par dose — par le procédé de l'inclusion dans des fruits recherchés par les singes, de façon à pouvoir assurer l'ingestion plète et la distribution exacte pour chaque animal, lorsque deux étaient logés ensemble.

Singes nos 13 et 16. — Bonnets chinois, entrés le 9 juillet, tuberc le 14 juillet, à la dose de 1/2 centigramme, sans réaction, logés ense Poids, 1,995 et 1,595 grammes. Ils reçoivent dans des fruits :

Le 18 juillet 1902, des lésions pulmonaires de bœuf (abattoir) avec bacilles gr longueur très variable, le cobaye n° 7[2] en 42 avec lésions graves à b grêles et courts.

Le 24 — — — — — avec bacilles rares, grê courts pour la plupart.

Le 29 — — — — — avec bacilles nombreux, g courts ; inoculés aux c nos 12[2] et 8[2], ceux-ci m le 15 et le 27 septembre grosses lésions à bacille breux et variables.

Durée d'observation. — Le singe n° 16 meurt, le 1er septembre, a 52 jours ; le n° 13 meurt, le 8 septembre, après 59 jours de survie.

Modification du poids. — Le n° 16 a perdu 585 grammes, le n° perdu 535 grammes.

Symptômes cliniques. — Amaigrissement rapide avec diarrhé santé des animaux a été altérée pendant quelques semaines ava mort.

Autopsie. — Le singe n° 16 paraît normal ; mais son intestin prés

[1] Singes par lésions de bœuf recueillies à l'abattoir.

sur toute son étendue, des lésions catarrhales; les ganglions mésentériques sont tuméfiés et succulents, sans tuberculisation; la rate renferme une seule granulation grise.

Le singe n° 13 offre des ganglions mésentériques gros et caséo-purulents; les ganglions intestinaux sont également caséeux; pas de lésions ulcéreuses dans l'intestin. Rien ailleurs.

Examen microscopique. — Pas de bacilles visibles sur le singe n° 16. Le n° 13, au contraire, présente des bacilles assez nombreux, grêles et courts dans les ganglions abdominaux.

Inoculation d'épreuve au cobaye. — Deux cobayes nos 7^3 et 16, inoculés le 1er septembre, avec les ganglions du singe n° 16, meurent accidentellement le 17 novembre, sans lésions tuberculeuses.

Un cobaye n° 13^2, inoculé le 8 septembre avec les ganglions du singe n° 13, meurt le 9 décembre et présente des lésions tuberculeuses dans l'épiploon, le foie, la rate et les poumons. Épanchement pleural; caséification des ganglions cervicaux; rien dans les ganglions sus-sternaux. Partout, des bacilles en très petit nombre et de dimensions moyennes.

Un cobaye n° 13^3, réinoculé le 9 décembre, meurt le 15 février 1903, avec lésions tuberculeuses ordinaires et bacilles grêles, de longueur variable et peu nombreux.

Singe n° 20. — Bonnet chinois, entré le 9 août, tuberculiné le 14 août, à la dose de 1 centigramme, sans réaction, logé à part. Poids, 1,915 grammes.

Il reçoit dans des fruits :

Le 27 août 1902, des lésions de mammite tuberculeuse de vache, avec bacilles nombreux, longs et granuleux, mais fort variables.

Le 29 — — — tuberculeuses de ganglions d'un bœuf (abattoir), avec bacilles assez nombreux, grêles et moyens.

Le 10 avril — — — d'une vache (abattoir), avec bacilles peu nombreux, grêles et courts; deux cobayes nos 12^3 et 8^3, de contrôle, meurent le 22 et le 25 octobre avec lésions déjà bien apparentes et bacilles grêles, longs et granuleux pour le n° 12^3 et grêles et courts pour le n° 8^3. Ils servent à infecter les singes nos 38 et 40.

Le 23 octobre 1902, des lésions tuberculeuses d'une bête bovine (école vét
avec bacilles nombreux,
grêles, en partie granule
nant, sur pomme de ter
rinée, une culture à grains
bacilles très courts et trap

Durée de l'observation. — Survie de 83 jours.

Modification du poids. — Perte de 275 grammes.

Symptômes cliniques. — Tuberculiné à nouveau le 13 octobr
dose de 1 centigramme; réaction positive de 2° C. Aspect an
depuis quelques semaines; toux fréquente dans les derniers jour

Autopsie. — Quelques tubercules gris dans l'épiploon; n
nombreuses dans la rate, rares dans le foie; ganglions mésent
gros comme un œuf de pigeon, agglomérés et caséeux. Poumons
normal avec quelques tubercules fins, translucides; quatre ulcé
dans l'intestin grêle, trois dans le gros intestin.

Examen microscopique. — Les lésions présentent toutes des
gros, assez longs et granuleux pour la plupart; quelques-u
courts.

Inoculation de contrôle sur le cobaye. — Les cobayes nos 1
inoculés le 18 novembre meurent : le n° 17, le 9 décembre, avec
tuberculeuses riches en bacilles très grêles, mais longs et en partie
leux; le foie était très peu altéré, la rate et les poumons farcis de
lations sablées; les ganglions mésentériques et sus-sternaux casé
réinocule un cobaye 17^2 qui meurt le 26 décembre, en même tem
le n° 16.

Le 17^2 ne présente pas de lésions du foie; dans la rate, nom
granulations fines; dans les poumons, quelques tubercules gris
glions sus-sternaux caséeux, très riches en bacilles grêles et
leux.

Le n° 16 avait des lésions beaucoup plus graves, avec des plac
nécrose dans le foie et dans la rate, bacilles rares, grêles, longs et
leux. Les organes du cobaye n° 17^2 servent à infecter le singe n° 4

Inoculation de deuxième passage au singe n° 44. — Le 18 novem
fragment de ganglion du singe n° 20 est donné au singe n° 44.

Le singe n° 42, rhésus, entré le 6 octobre 1902, est tubercul
15 octobre, dose 1 centigramme, sans réaction, et logé à part.
2.570 grammes.

Il reçoit dans des fruits :

Le 23 octobre 1902, des lésions tuberculeuses de bœuf (abattoir), bacilles nombreux, grêles, longs, granuleux.
Le 22 novemb. — — — — (abattoir), bacilles nombreux, gros, assez longs.
Le 10 décemb. — — — — (abattoir), bacilles nombreux, grêles, courts, granuleux, tuant les cobayes n°s 7[4] et 26 (avec bacilles grêles, longs, granuleux).

Durée de l'observation. — Le singe n° 42 meurt le 24 décembre, après 62 jours.

Modification de poids. — Il a perdu 530 grammes.

Autopsie. — Tubercules disséminés sur le péritoine viscéral et agglomérés au niveau des ulcérations de l'intestin, lesquelles sont au nombre de 22, dont 15 dans l'intestin grêle. Ganglions mésentériques caséo-purulents, énormes; ganglions du gros intestin caséeux. Foie et rate avec tubercules miliaires très nombreux. Dans les poumons, tubercules translucides disséminés; ganglions gutturaux énormes et caséeux; un ganglion pré-auriculaire est caséo-purulent et la poche jugale correspondante est ulcérée, avec bacilles nombreux.

Examen microscopique. — Bacilles nombreux, grêles et très courts.

Inoculation d'épreuve au cobaye et au singe. — Le cobaye n° 42, inoculé le 24 décembre, meurt le 10 janvier, après 17 jours, avec lésions épiploïques peu marquées; rien dans le foie, quelques granulations dans la rate, rien dans les poumons, ganglions sus-sternaux caséeux avec bacilles très nombreux, grêles, longs et granuleux. Un cobaye n° 42^2, réinoculé le 10 janvier, meurt le 4 février avec lésions nécrotiques du foie, semis sablé de la rate, quelques granulations pulmonaires sans épanchement pleural; caséification des ganglions sus-sternaux; épiploon peu altéré. Bacilles nombreux, gros, longs, granuleux. Un cobaye n° 42^3, inoculé le 4 février, meurt le 6 mars; mêmes lésions, bacilles gros et longs.

Pour l'inoculation de passage au singe n° 44, voir observation de tuberculose bovine de deuxième passage chez le singe.

RÉSUMÉ. — Sur les quatre singes SBA ayant ingéré, en très petites quantités et à trois ou quatre repas au plus, des lésions tuberculeuses provenant directement de bêtes bovines atteintes de pommelière, trois sont morts de tuberculose mésentérique accompagnée, dans deux cas,

d'ulcérations intestinales. La survie moyenne a été de 68 jours. L trième sujet a succombé à une entérite catarrhale sans tuberculos firmée.

b) *Action sur le singe de la tuberculose bovine ayant passe par un ou plusieurs cobayes* (série SCB).

Une seconde série de quatre singes dits singes par cobayes bo servi à l'épreuve de l'ingestion d'organes de cobayes morts de tuber bovine.

Le procédé opératoire a été le même que dans la série précéden été renouvelé sur *deux lots* successifs d'animaux.

1er lot : *Singes n° 1 et n° 2.* — Bonnets chinois, placés en distinctes; tuberculinés le 10 juillet, à la dose de $^1/_2$ centigramm réaction aucune. Poids : 1,725 et 1,490 grammes.

Ils reçoivent dans des fruits :

Le 12 juillet 1902, des lésions du cobaye bovin n° 7, bacilles peu nombreu courts.
Le 19 — — — — — nos 8 et 9, bacilles peu non grêles.
Le 22 — — — — — n° 12, bacilles très rares, courts.
Le 29 — — — — — n° 10, bacilles nombreux, courts.

Durée de l'observation. — Le n° 1 meurt le 12 août, après 33 jo n° 2 meurt le 23 août, après 44 jours.

Modifications de poids. — Le n° 1 ne pèse que 1,245 gramme perdu 480 grammes; le n° 2 ne pèse plus que 1,065 grammes; il a 425 grammes.

Symptômes cliniques. — Les animaux commencent à être malad le 31 juillet; ils maigrissent, mangent moins et s'affaiblissent pr sivement. Le n° 1 a de la diarrhée qui persiste jusqu'à la mort.

Autopsie. — *Le singe n° 1* ne présente pas de lésions des poum des ganglions bronchiques, ni du foie; la rate offre une granu grise sans bacilles visibles; les *ganglions mésentériques* sont augr de volume, ramollis et *renferment des bacilles* assez nombreux.

Il n'y a pas d'ulcérations dans l'intestin, mais des lésions catar intenses.

Le singe n° 2 présente des granulations translucides, très fines, dans les poumons, d'aspect normal d'ailleurs; rien dans les ganglions bronchiques; de nombreux tubercules miliaires dans la rate et dans le foie. Les *ganglions mésentériques* sont gravement altérés : ils ont jusqu'au volume d'une noisette et ont subi la caséification; les ganglions gutturaux sont tuméfiés, non caséeux, mais renferment des bacilles. Dans l'intestin grêle, *deux petites ulcérations*, une dans le cœcum et une dans le colon ascendant.

Examen microscopique. — Bacilles présents dans les lésions des deux singes, dans celles du n° 2 surtout, où ils sont grêles, les uns courts, les autres plus longs et granuleux.

Inoculation d'épreuve sur le cobaye. — Le singe n° 1 n'a pas servi à ce contrôle. Avec le singe n° 2, on inocule les cobayes n°s 33 et 34. Celui-ci meurt le 4 octobre, après 42 jours de survie, avec tubercules et foyers de nécrose dans le foie et la rate; caséification de l'épiploon, des ganglions mésentériques, bronchiques et sus-sternaux; tubercules miliaires dans les poumons et épanchement séreux dans les plèvres. Ces lésions renferment des bacilles nombreux, grêles et très longs en général.

Un cobaye n° 30^2, réinoculé le 4 octobre, meurt 15 jours plus tard de tuberculose miliaire aiguë avec bacilles très nombreux. Des fragments de ses organes sont donnés au singe n° 35.

Le cobaye n° 33 vivait encore le 21 février 1903.

2e lot : *Singes n° 38 et n° 40*, rhésus, entrés le 6 octobre, tuberculinés le 16 octobre, dose, 1 centigramme, sans réaction; logés dans la même cage. Poids : 2,890 et 2,200 grammes.

Ils reçoivent dans des fruits :

Le 22 octobre 1902,	des lésions du cobaye bovin	n° 12^3,	bacilles nombreux, grêles, longs, granuleux.
Le 25	— — — —	n° 8^2,	bacilles rares, gros, courts.
Le 3 novembre	— — —	n° 18,	bacilles assez gros, longs.
Le 13	— — — —	n° 20^4,	— — —

Durée de l'observation. — Le singe n° 38 meurt le 24 décembre, après 62 jours; le n° 40 meurt le 29 décembre, après 67 jours.

Modification de poids. — Le singe n° 38 ne pèse plus que 2,180 grammes; il a perdu 710 grammes. Le singe n° 40 ne pèse plus que 1,570 grammes; il a perdu 630 grammes.

Symptômes cliniques. — Dépérissement progressif rapide chez les deux; le n° 40 a eu de la diarrhée.

Autopsie. — Le singe n° 38 présente de l'œdème des membres
rieurs et des bourses; des granulations tuberculeuses sur le périto
l'épiploon principalement; des nodosités grisâtres, de volume vari
en grand nombre dans le foie et dans la rate; des ganglions m
riques énormes, en masse caséo-purulente comme un œuf de pou
ganglions rétro-péritonéaux caséeux; des poumons congestionn
tubercules gris; des ganglions bronchiques tuméfiés non caséeux;
douze ulcérations dans l'intestin grêle et quatre dans le gros in
avec bacilles dans les selles.

Le singe n° 40 a des tubercules rares sur l'épiploon et dans l
plus nombreux et plus gros dans la rate; des ganglions mésenté
agglomérés en une masse bosselée, caséo-purulente, grosse com
œuf de pigeon; des ganglions intestinaux caséeux; deux ulcé
intestinales avec semis de tubercules sous le péritoine; quelques
cules translucides dans les poumons et sur la plèvre pariétal
épanchement.

Examen microscopique. — Les lésions du singe n° 38 renferme
bacilles nombreux, grêles et très courts; celles du n° 40 offre
bacilles peu nombreux, grêles, longs et granuleux pour la p

Inoculation de contrôle sur le cobaye. — *Le singe n° 38* sert à in
un cobaye n° 38, qui meurt le 8 janvier 1903, avec lésions ordina
type Villemin, mais le foie et la rate sont très peu atteints; épiplo
volumineux avec bacilles très grêles, longs, granuleux. On inoc
cobaye n° 38^2, qui meurt le 12 février, avec semis sablé du foie e
rate, sans nécrose; caséification des ganglions gutturaux, et sus-ste
nodosités volumineuses de l'épiploon, avec bacilles très grêles e
longs.

On ne réinocule pas, mais on fait une culture.

Le singe n° 40 sert à infecter le cobaye n° 40, qui meurt le
vier 1903, avec lésions prononcées de l'épiploon, mais sans lésions
du foie, de la rate ni des poumons; les ganglions sus-sternaux,
et gros, renferment des bacilles assez nombreux, grêles et cou
partie granuleux. On réinocule un cobaye n° 40^2, qui meurt le 28
avec très grosses lésions épiploïques et spléniques, semis sablé
foie qui est cirrhotique; tubercules nombreux dans les poum
épanchement pleural; ganglions sus-sternaux et mésentériques ca
Bacilles nombreux, très grêles et courts.

Résumé. — Dans cette seconde série de quatre singes, SCB, aya
dans leur nourriture des lésions tuberculeuses de cobayes infect

du virus bovin, tous les sujets sont morts de tabès mésentérique, dont trois avec ulcérations intestinales, dans un délai moyen de 51 jours.

Le passage par l'organisme du cobaye paraît avoir plutôt renforcé la virulence des bacilles du bœuf vis-à-vis du singe; mais il y a lieu de remarquer que les lésions des cobayes étaient, en général, plus riches en bacilles que celles provenant directement de la vache.

c) *Action sur le singe de la tuberculose bovine, après un premier passage par le singe, avec ou sans cobaye interposé.*

Deux singes, formant la *série SSB ou SCSB* [1], ont ingéré des lésions tuberculeuses venant de singes morts de tuberculose bovine.

Singe n° 35, rhésus très vigoureux, entré le 6 octobre, tuberculiné le 7 octobre, dose 1 centigramme, sans réaction; logé à part. Poids, 3,410 grammes.

Il reçoit dans des fruits :

Le 9 octobre 1902, 50 centig. de ganglion caséeux, avec bacilles nombreux, grêles et longs, du cobaye n° 34 infecté par le singe bovin n° 2, et mort après 42 jours.

Le 15 — — — — caséeux du cobaye n° 34² par cobaye ci-dessus n° 34.

Le 7 — — — — avec bacilles gros et longs, du cobaye n° 33 par singe n° 2, et mort après 76 jours.

Le 7 décemb. — — — avec bacilles nombreux, très grêles et longs du cobaye n° 17, par singe bovin n° 20, et mort après 22 jours.

Durée de l'observation. — Mort le 27 décembre, après une survie de 78 jours.

Modification du poids. — Il a perdu 830 grammes.

Symptômes cliniques. — Il a été malade après très peu de temps et a dépéri assez vite, malgré sa forte constitution.

Autopsie. — Péritonite tuberculeuse avec ascite. Nodosités caséo-purulentes dans l'épiploon et dans les ganglions instestinaux. Les glandes mésentériques sont caséeuses, réunies en une masse de la grosseur d'un œuf de poule. Tubercules miliaires dans le foie et dans la rate, translu-

[1] SSB ou SCSB = singe infecté par singe bovin ou par cobaye-simien-bovin.

cides et peu nombreux dans les poumons. Rien dans la plèvre r les ganglions du cou, mais abcès tuberculeux dans les ganglions de et de l'aisselle. Cinq ulcérations dans l'intestin grêle et deux dans l intestin.

Examen microscopique. — Bacilles gros et courts, en quantité én

Inoculation d'épreuve sur le cobaye et sur le bœuf.

Un cobaye n° 35, inoculé le 27 décembre, meurt le 2 février 1903 37 jours, avec péritonite tuberculeuse et ascite; foie, rate et po farcis de granulations fines; quelques foyers de nécrose en plus c foie; épanchement pleural; ganglions sus-sternaux caséeux, avec b nombreux et variables.

Un cobaye n° 35², réinoculé le 2 février, meurt le 16 février, déjà 14 jours, avec péritonite et nodosités épiploïques; rien dans le l dans la rate; quelques tubercules pulmonaires, épanchement p ganglions sus-sternaux caséeux, avec bacilles nombreux, grêles et c Des cobayes n°s 35³ et 35⁴ de la même série meurent avec lésions tu leuses très accusées et renfermant de nombreux bacilles pour la p gros et courts.

Des lésions du singe n° 35 sont inoculées sous la peau du cou génisse n° 5 (voir plus loin), qui meurt rapidement de tuberculose ralisée.

Singe n° 44. — Rhésus, entré le 6 octobre, tuberculiné le 15 oc dose 1 centigramme, sans réaction, logé à part. Poids, 3,220 grai

Il reçoit dans des fruits :

Le 18 novembre 1902,	des lésions	du singe	n° 20 (SBA) avec bacilles non gros, assez longs et en par nuleux.
Le 24 décembre	—	—	—	n° 42 (SBA) avec bacilles non grêles et courts.
Le 26 —	—	—	—	du cobaye n° 17 par singe n° 2 bacilles grêles et presque to nuleux.

Durée de l'observation. — Le singe meurt le 31 janvier 1903, 74 jours.

Modification de poids. — Perte, 795 grammes.

Symptômes cliniques. — Amaigrissement progressif et diarrhée nale, avec bacilles nombreux dans les selles. L'infection paraît ren au premier repas infectant, car le sujet était déjà malade à la décembre.

Autopsie. — Tuberculose généralisée : granulations miliaires sur le péritoine, surtout au niveau des ulcérations intestinales nombreuses dans l'iléon et le cœcum; foie et rate farcis de fins tubercules; ganglions mésentériques énormes, en amas comme œuf de poule, caséo-purulents; ganglions intestinaux et bronchiques caséeux; tubercules gris et même caséeux dans les poumons; peu de sérosité dans la plèvre et dans le péritoine.

Examen microscopique. — Partout bacilles nombreux, grêles, longs et granuleux pour la plupart; on en trouve aussi dans la sérosité du péritoine et dans les selles.

Inoculation d'épreuve sur le cobaye. — Un cobaye n° 44 inoculé le 31 janvier, meurt après 12 jours, avec nodosités épiploïques; encore rien dans le foie; semis sablé dans la rate; fins tubercules pulmonaires et épanchement pleural; ganglions sus-sternaux déjà caséeux, avec bacilles nombreux, grêles et assez longs. Un cobaye n° 44^2, réinoculé le 12 février, meurt après 18 jours, puis tue un cobaye n° 44^3 en 21 jours, sans lésions du foie ni de la rate.

Le peu de survie des cobayes semble indiquer une augmentation de virulence des bacilles bovins après passage par le singe.

Résumé. — Deux singes — SSB du SCSB — ayant ingéré des lésions tuberculeuses de singes infectés par le bœuf, sont morts de tabès mésentériques avec ulcérations intestinales, dans un délai moyen de 76 jours.

Non seulement la tuberculose bovine n'a rien perdu de sa virulence pour le singe en passant par cet animal, mais elle semble avoir plutôt gagné en énergie vis-à-vis du bœuf (n° 5) et du cobaye (n°s 44, 44^2 et 44^3).

De Jong, Ravenel, Schweinitz et Schröder avaient déjà fait la même remarque pour la tuberculose humaine ayant passé par le singe.

d) *Action sur le singe du lait bacillifère de vaches atteintes de mammite tuberculeuse* (série SLV) [1].

Nous avons vérifié cette action sur une quatrième série comprenant trois singes.

Plusieurs échantillons de lait bacillifère de vaches tuberculeuses avec localisation aux mamelles, nous ont été procurés par l'obligeante intervention de M. Moens, inspecteur vétérinaire du Limbourg.

Les singes prenaient facilement le lait pur ou mélangé à du lait nor-

(1) Singe par lait de vache.

mal. La quantité donnée en une fois a toujours été très peu consi
et n'a pas dépassé 40 centimètres cubes.

Singe n° 10, rhésus, entré le 9 août, tuberculiné le 13 août, à
de 1 centigramme, sans réaction; isolé dans une cage spéciale.
2,535 grammes.

Il reçoit, sans mélange préalable :

Le 27 août 1902, 15 cc. de lait de vache atteinte de mammite tuberculeuse, nombreux, très vari

Le 5 septembre 1902, 20 cc. — — de mammite tuberculeuse et bacilles.

Le 20 — — 20 cc. — — de mammite tuberculeuse, assez abondants, l partie granuleux.

Durée de l'observation. — Il meurt le 6 novembre, après 71 jou

Modification du poids. — Il a perdu 535 grammes.

Symptômes cliniques. — Malade depuis 7 à 8 semaines avant sa
diarrhée terminale pendant quelques jours. Dépérissement pro

Autopsie. — Tubercules submiliaires, assez rares, dans le foi
nombreux et plus gros dans la rate; ganglions mésentériques aug
de volume; un d'eux, du volume d'une noisette, est caséeux; intest
inflammation catarrhale et ulcérations dans le colon ascendan
cœcum; poumons absolument normaux; un ganglion du cou, a
la trachée, est caséeux.

Examen microscopique. — Bacilles nombreux très grêles et cou

Inoculation d'épreuve sur le cobaye. — Deux cabayes n°s 8^4 et 1
inoculés le 6 novembre. Le n° 10^2 meurt le 29 décembre après 5
avec tubercules isolés et foyers de nécrose dans le foie qui est cirrh
rate volumineuse avec foyers nécrosés et hémorrhagiques. Tub
caséo-purulents, nombreux dans les poumons, et épanchement
des plèvres. Ganglions sus-sternaux, gutturaux et sous-lombair
et caséeux, avec bacilles nombreux assez gros et courts.

On réinocule un cobaye 10^3 qui meurt le 28 janvier, après 31
avec lésions habituelles et bacilles assez nombreux, très grêles et

Le cobaye n° 8^4 meurt le 4 février 1903, après 85 jours. Epiplo
altéré, foyers caséeux sur le péritoine pariétal; foie gris jaunât
tubercules; rate énorme, hémorrhagique, avec foyers gris peu app
Poumons hépatisés avec tubercules gris, pas d'épanchement p

Ganglions du cou, sus-sternaux, de l'aine et de l'aisselle très gros et caséeux, avec bacilles très peu nombreux, de dimensions moyennes.

Le *singe n° 29*, bonnet chinois, entré le 9 août, tuberculiné le 13 août, dose 1 centigramme, sans réaction, logé avec le singe n° 39 de la même série. Poids, 2,110 grammes.

Il reçoit, en mélange ou non avec du lait ordinaire :

Le 27 août 1902, 15 cc. de lait de vache atteinte de mammite tuberculeuse, bacilles nombreux, variables.				
Le 20 septembre 1902,	20 cc.	—	—	de mammite tuberculeuse, bacilles assez longs, en partie granuleux.
Le 28 novembre —	20 cc.	—	—	de mammite tuberculeuse, sans bacilles nettement visibles.
Le 6 décembre —	25 cc.	—	—	de mammite tuberculeuse, riche en bacilles longs, granuleux, tuant le cobaye n° 19 après 30 jours, avec bacilles très grêles et courts.
Le 30 — —	20 cc	—	—	de mammite tuberculeuse, bacilles très nombreux, longs, assez gros, en partie granuleux, tuant le cobaye n° 17 en 24 jours, puis le lapin n° 17 en 3 mois.
Le 31 — —	20 cc.	—	—	idem.

Durée de l'observation. — Il meurt le 28 mars après 214 jours.

Modification du poids. — Il ne pèse plus que 1,760 grammes; il a perdu 350 grammes.

Symptômes cliniques. — Il a montré une grande endurance, grâce à un appétit vorace. Déjà, sur la fin de février, on percevait, par le palper abdominal, l'existence de nodosités mésentériques. Tuberculiné le 11 mars, dose, 1 centigramme, sa température est descendue de 39°4 à 37°8 C.; mais, en l'absence de réaction, la tuberculine a produit des troubles généraux graves.

Autopsie. — Ganglions mésentériques caséeux, gros comme un œuf de pigeon; ganglions intestinaux volumineux et caséifiés. Rien d'apparent dans le foie; deux petites nodosités grises dans la rate. Quelques granulations miliaires dans les poumons d'aspect normal d'ailleurs, ganglions

gutturaux gros à centre caséeux. Quatorze ulcérations intestinale
dans le gros intestin et cinq dans l'intestin grêle.

Examen microscopique. — Bacilles nombreux assez gros et très

Inoculation d'épreuve sur le cobaye. — Un cobaye n° 29 in
28 mars, meurt le 24 avril, avec lésions graves de l'épiploon, fo
nécrose du foie et de la rate, caséification des ganglions sus-st
quelques fines granulations pulmonaires. Bacilles nombreux,
courts et granuleux, quelques-uns sont gros, courts, non granule

Singe n° 39, rhésus, entré le 6 octobre, tuberculiné le 15,
1 centigramme, sans réaction, logé avec singe n° 29 de la mêm
Poids, 1,670 grammes.

Il reçoit, sans mélange, le même lait et en égales quantités
compagnon, aux trois repas infectants des 6, 30 et 31 décemb
c'est-à-dire en tout 65 centimètres cubes de lait bacillifère.

Durée de l'observation. — Il meurt le 3 mars 1903, après 87 jo

Modification du poids. — Il ne pèse plus que 1,465 gramm
perdu 205 grammes.

Symptômes cliniques. — L'amaigrissement apparaît au début de
avec diarrhée dans les derniers temps et toux quinteuse suffocan

Autopsie. — Un peu d'ascite; rien dans l'épiploon ni dans le
rate présente des granulations nombreuses de volume variable;
glions mésentériques et intestinaux très gros — œuf de poule — e
purulents; poumons avec tubercules gris disséminés ou agglo
pleurésie interlobaire purulente gauche; ganglions bronchique
indurés, en partie caséeux; hydropéricarde; cinq ulcérations da
testin grêle.

Examen microscopique. — Bacilles nombreux, très grêles
courts.

Inoculation d'épreuve sur cobaye. — Un cobaye n° 39, inoculé le
meurt le 3 avril, avec péritonite tuberculeuse, épiploon volumi
caséeux; semis sablé du foie et de la rate; ganglions sus-ster
bronchiques caséeux; quelques granulations pulmonaires. Bacill
courts pour la plupart, mais associés à d'autres, grêles, longs
nuleux.

RÉSUMÉ. — Le lait bacillifère de vaches atteintes de mammite t
leuse a tué les trois singes qui en ont pris une quantité mê
minime — la moyenne a été de 80 centimètres cubes. Les lésions

celles de l'infection digestive ordinaire, et la survie a été en moyenne de 126 jours.

Dans la plupart des cas, le lait employé avait un aspect tout à fait normal.

II. — Tuberculose porcine inoculée au singe par ingestion.

Les expériences sur le singe avec le virus tuberculeux du porc sont la reproduction de celles faites avec le virus bovin, à part ce qui est relatif au lait. Elles comprennent trois séries.

a) *Action sur le singe de lésions tuberculeuses venant directement du porc* (série SPA) [1].

Les singes n° 14 et n° 15, bonnets chinois, entrés le 9 juillet, tuberculinés le 14 juillet, dose, 0.005 gramme, sans réaction, logés ensemble. Poids, 1,660 et 1,305 grammes.

Ils reçoivent dans des fruits :

Le 29 juillet 1902, des lésions de porc d'abattoir avec bacilles rares, grêles, assez longs, tuant les cobayes nos 25 et 26, le 3 septembre et le 15 octobre avec très grosses lésions du foie de la rate, des ganglions du cou, de l'aine de l'aisselle, sus-sternaux, mésentériques et bronchiques (scrofulose), avec bacilles rares, grêles et courts.

Le 8 août — — — avec bacilles nombreux, très grêles et courts, tuant le cobaye n° 28, le 4 février 1903, avec grosses lésions, et bacilles nombreux très grêles et très courts; un lapin n° 27, inoculé à la même date, meurt le 6 mars 1903, avec grosses lésions. Bacilles grêles et courts.

Le 20 octobre — — — avec bacilles rares, grêles, longs, granuleux.

Le singe n° 14, seul survivant à cette date, reçoit en outre :

Le 7 mars 1903, des lésions du porc avec bacilles très rares, gros, courts.

(1) Singe par porc-abattoir.

Durée de l'observation. — Le singe n° 15 meurt le 5 novembre, 78 jours; le singe n° 14 est abattu le 8 mars 1903, après 256 jour servation.

Modification de poids.— Le singe n° 15 ne pèse plus que 1,420 gra il a perdu 240 grammes. Le n° 14 a gagné en poids.

Symptômes cliniques. — Le singe n° 15 dépérit progressivement, et devient hydropique. Le n° 14, après avoir été malade pendant q temps, s'est remis après la mort de son compagnon; il est tubercu 6 mars 1903, à la dose de 1 centigramme, sans réaction.

Autopsie du singe n° 15. — Hydropisie généralisée : anasarque, hydrothorax et hydropéricarde. Foie et rate farcis de granulations culeuses allant jusqu'au volume d'un pois. Ganglions mésent tuméfiés, caséeux, avec bacilles assez gros et longs. *Aucune ulc dans l'intestin.* Poumons avec granulations très rares et fines.

Le singe n° 14, autopsié après abatage, est trouvé absolument in de tuberculose. Son état d'embonpoint est même remarquable.

Examen microscopique. — Les lésions *du singe n° 15* renfermen coup de bacilles assez gros et longs, non granuleux.

Inoculation d'épreuve au cobaye. — Avec les lésions du singe n inocule, le 15 novembre, les cobayes n°s 15 et 18. Le cobaye n° 15 le 11 décembre, après 36 jours. Le foie présente des foyers de n la rate, des granulations grises, très nombreuses; l'épiploon e comme le pouce, noueux, riche en bacilles très grêles et courts. cules translucides dans les poumons sans épanchement pleural glions sus-sternaux seuls caséeux. On réinocule un cobaye n° 1 meurt le 9 janvier après 29 jours, avec granulations fines dans l la rate et les poumons; épanchement pleural; ganglions sus-ster gutturaux caséeux; bacilles moyens réguliers, en bâtonnets. Un n° 15^3, inoculé le 9 janvier, meurt le 5 février, avec lésions an à celles du précédent, et bacilles nombreux également en bâ réguliers, de dimensions moyennes.

Le cobaye n° 18 meurt le 19 janvier, après 44 jours, avec lésions de nécrose du foie et de la rate; épiploon peu altéré; tub gris dans les poumons; épanchement pleural; caséification d glions sus-sternaux, gutturaux, axillaires et inguinaux (scrofulo bacilles rares, en gros bâtonnets courts.

Résumé. — Des deux singes soumis à l'épreuve de l'ingestio ganes tuberculeux de porc provenant de l'abattoir, un seul est m

78 jours, d'infection mésentérique sans ulcérations intestinales; l'autre a été reconnu bien portant lorsqu'on l'a sacrifié, 256 jours après le premier repas infectant.

b) *Action sur le singe de la tuberculose porcine ayant passé par un ou plusieurs cobayes* (série SCP) (¹).

Une série de deux singes a servi à cette épreuve.

Les singes n° 41 et n° 43, rhésus, entrés le 6 octobre, tuberculinés le 15 octobre, dose, 1 centigramme, sans réaction, logés ensemble. Poids, 3,020 et 3,250 grammes.

Ils reçoivent dans des fruits :

Le 17 octobre 1902, des lésions du cobaye porcin	n° 0, bacilles rares, grêles, de longueur variable.
Le 25 — — — —	n° 26, bacilles très rares, grêles et très courts, qui tuent les cobayes n° 26² et n° 23 après 26 jours et 62 jours, avec bacilles grêles, de longueur variable.
Le 20 novembre — — —	n° 26² ci-dessus.

Durée de l'observation. — Le singe n° 41 meurt le 23 décembre, après 67 jours; le n° 43 meurt le 19 décembre, après 63 jours.

Modification du poids. — Le singe n° 41 ne pèse que 2,300 grammes; il a perdu 720 grammes; le singe n° 43 ne pèse plus que 2,500 grammes; il a perdu 750 grammes.

Symptômes cliniques. — Dépérissement assez rapide avec toux et diarrhée.

Autopsie. — Singe n° 41. — Péritonite tuberculeuse sans ascite; foie et rate farcis de granulations grises. Poumons avec tubercules très petits, translucides, peu nombreux. Ganglions mésentériques caséeux, de la grosseur d'un œuf de pigeon. Ganglions sous-lombaires, intestinaux, inguinaux et gutturaux énormes et caséo-purulents, avec bacilles très nombreux. Trois ulcères dans l'intestin grêle.

Singe n° 43. — Œdème du tissu cellulaire du train postérieur. Péritonite tuberculeuse généralisée avec ascite et nodosités caséeuses, grosses comme un pois; foie et rate farcis de tubercules assez gros. Ganglions mésentériques noueux, comme trois noix agglomérées.

(¹) Singe par cobaye porcin.

Rien dans les poumons, une adhérence de la plèvre droite e épanchement séreux. Trois ulcérations considérables dans l'i grêle.

Examen microscopique. — Dans les lésions du singe n° 41, l très nombreux, grêles, de longueur variable, mais plutôt courts les lésions du singe n° 43, bacilles extrêmement nombreux, de sions moyennes.

Inoculation d'épreuve. — Le singe n° 41 sert à inoculer un cobay et un singe n° 37 (voir observation).

Le cobaye n° 41 meurt le 15 janvier, après 23 jours, avec lésio sidérables de l'épiploon qui est gros comme un doigt ; le foie n' la rate gonflée, avec semis sablé de fines granulations; poumo quelques tubercules fins; ganglions sus-sternaux caséo-pur bacilles nombreux, en bâtonnets gros et courts pour la plupa variables pour les autres. On réinocule un cobaye n° 41² qui m 11 février, après 27 jours, avec lésions épiploïques peu accusées ; foie et la rate, tubercules fins et placards de nécrose, surtout dans tubercules gris dans les poumons, sans épanchement pleural ; ga sus-sternaux seuls caséeux. Bacilles très nombreux, assez gros, l bâtonnets non granuleux, mais très variables.

Le singe n° 43 sert à inoculer un cobaye n° 43, qui meurt accid ment le 5 janvier, après 16 jours, avec lésions peu marquées de men, mais avec ganglions sus-sternaux déjà caséeux, pauvres en l courts et de grosseur moyenne.

Résumé. — La tuberculose du porc, reprise sur le cobaye, a deux singes infectés par ingestion, dans un délai moyen de 65 Les lésions ont paru montrer une localisation élective pour les ga lymphatiques.

c) *Action sur le singe de la tuberculose porcine ayant passé par l avec ou sans cobaye interposé* (série SSP ou SCSP) [1].

La tuberculose porcine de deuxième passage par le singe a été sur une série de deux singes dits SSP ou SCSP.

Les singes n° 36 et n° 37, rhésus, entrés le 6 octobre, tubercul 15 octobre; dose 1 centigramme; logés séparément. Poids, 2, 2,000 grammes.

(1) Singe par singe-porcin ou singe par cobaye-simien-porcin.

Le singe n° 36 reçoit dans des fruits :

Le 11 décembre 1902, des lésions du cobaye n° 15, par singe porcin n° 15, avec bacilles nombreux, très grêles et courts, tuant un cobaye n° 15^2, après 26 jours, avec bacilles en bâtonnets moyens.
Le 5 février 1902 (déjà très malade), des lésions du cobaye simien n° 15^2.

Durée de l'observation. — Il meurt le 18 février, après 69 jours.

Modifications du poids. — Il ne pèse plus que 1,520 grammes; il a perdu 490 grammes.

Symptômes cliniques. — Affaiblissement rapide.

Autopsie. — Péritonite tuberculeuse avec ascite; foyers caséo-purulents dans le foie et dans la rate; ganglions mésentériques caséo-purulents, gros comme un œuf de pigeon; sur le trajet du gros intestin, ganglions du volume d'un pois à une noisette, caséeux; ganglions rétropéritonéaux et inguinaux caséeux; poumons farcis de granulations miliaires; cinq ulcérations intestinales.

Examen microscopique. — Bacilles extrêmement nombreux, moyens en volume et en longueur.

Inoculation d'épreuve. — Un cobaye n° 36 meurt le 8 mars, avec lésions épiploïques et ganglionnaires caséo-purulentes; tubercules gris dans le foie et les poumons; la rate grosse, sans tubercules visibles. Bacilles nombreux, gros, courts, mais quelques-uns longs, grêles et granuleux. On réinocule un cobaye n° 36^2, qui meurt le 28 mars, avec grosses lésions dans l'épiploon; quelques fins tubercules dans la rate et le foie; épanchement pleural; tubercules pulmonaires; caséification ganglionnaire sus-sternale. Bacilles nombreux moyens assez courts. *Consommé par porcelets n°s 5 et 6* et inoculé à un cobaye n° 36^3, qui meurt le 18 avril.

Le singe n° 37 reçoit dans des fruits :

Le 23 décembre 1902, des lésions du singe n° 41 (SCP), bacilles très nombreux, grêles, de longueur variable, plutôt courts.
Le 24 — — — — —

Durée de l'observation. — Il meurt le 16 mars 1903, après 79 jours.

Modification de poids. — Il ne pèse plus que 1,565 grammes; il a perdu 435 grammes.

Symptômes cliniques. — Amaigrissement, diarrhée; à travers la paroi abdominale, on sentait des nodosités dans le mésentère. Retuberculiné

le 11 mars, dose, 1 centigramme, avec chute de t° de 38°8 à 36°8 général grave. Mort quatre jours plus tard.

Autopsie. — Épiploon et foie normaux; rate avec quelques caséeux; sur le péritoine viscéral de l'intestin grêle, tubercules groupes, au niveau d'ulcérations assez nombreuses (on en com ganglions mésentériques transformés en une masse irrégulièr purulente, de la grosseur d'un petit œuf de poule; ganglions int et bronchiques gros et caséeux. Poumons apparemment inta quelques tubercules gris dans l'organe du côté droit. Ulcération à la région frontale.

Examen microscopique. — Bacilles nombreux, grêles, assez granuleux pour la plupart, présents dans toutes les lésions, y dans le pus de l'ulcère cutané.

Inoculation d'épreuve sur le cobaye et sur le porc. — Un coba inoculé dans le péritoine, meurt le 6 avril, après 21 jours, ave considérables de l'épiploon; semis sablé dans la rate; foie g tubercules visibles; quelques granulations fines dans les po épanchement pleural considérable; ganglions bronchiques, de et de l'aine gros et caséeux; bacilles nombreux très grêles et co *lésions sont consommées par les porcelets n°s 5 et 6*, dont un, le n° le 28 mai, est trouvé atteint d'une tuberculose généralisée, ave primaires dans le tube digestif.

Résumé. — Deux singes ont pris la tuberculose pour avoir i petites quantités d'organes d'un singe atteint de tuberculose po des cobayes infectés par lui. La maladie a revêtu principalemen du tabès mésentérique, et s'est terminée après 74 jours, en moy tuberculose du porc, communiquée au singe, a pu être report porc n° 5 (cycle porcin).

Conclusions de nos expériences sur le singe.

1° La tuberculose bovine et la tuberculose porcine se transme facilement au singe par ingestion des organes ou du lait bacillifè nant de bêtes malades : sur dix-neuf sujets exposés à ce mode d'i dix-sept sont morts tuberculeux;

2° Le singe infecté par le bœuf ou par le porc peut ensuite pr tuberculose parmi les sujets de son espèce;

3° La virulence des bacilles tuberculeux du bœuf et du po avoir plutôt augmenté après passage par l'organisme du singe;

4° La tuberculose bovine et la tuberculose porcine sont réversibles du singe au bœuf — *cycle bovin* — (par inoculation sous-cutanée, génisse n° 5), et du singe au porc — *cycle porcin* — (par ingestion, porcelet n° 5);

5° Le virus bovin et le virus porcin possèdent sensiblement la même action sur le singe;

6° Les lésions obtenues chez le singe par le procédé de l'ingestion de produits alimentaires renfermant des bacilles du porc ou du bœuf, se localisent principalement sur les ganglions mésentériques, le foie et la rate, très souvent, mais non toujours (treize fois sur dix-sept) sur l'intestin; les poumons sont atteints de lésions miliaires dans la grande majorité des cas, mais, d'une manière plutôt secondaire, par voie hématogène. En d'autres termes, la tuberculose communiquée au singe par la consommation du lait ou des organes bacillifères des animaux, se manifeste par des lésions identiques à celles du tabès mésentérique des enfants;

7° Considérant que le singe prend aussi la tuberculose humaine, n'est-il pas permis de faire un rapprochement entre l'homme et le singe quant à leur façon de réagir vis-à-vis de la pommelière?

B. — **Expériences sur le bœuf.**

Six bêtes bovines, dont une vache et cinq jeunes veaux au-dessous de 6 mois, ont servi à des inoculations pratiquées avec des produits tuberculeux provenant soit de l'homme, soit du singe, soit du bœuf, soit du porc, en ligne directe ou après passage par des sujets intermédiaires.

Les animaux, préalablement tuberculinés, ont reçu la matière virulente sous la peau du cou, à part la vache, qui a été inoculée par les méthodes intra-mammaire et intra-thoracique.

Le transport sur le bœuf de la tuberculose porcine, avait pour but de vérifier si les bacilles du porc se comportaient vis-à-vis des bovidés d'une manière aussi peu active que les bacilles de l'homme. Dans l'affirmative, il eût été démontré que les bacilles bovins, qui sont infectants pour le porc, s'atténuent en passant par l'organisme de cet animal, et, par analogie, il eût été rationnel de conclure dans le même sens pour ce qui concerne l'homme, et d'en déduire l'interprétation de la virulence habituellement peu prononcée des bacilles humains pour les bovidés.

D'autre part, la tentative d'infection d'un veau par le virus bovin ayant passé plusieurs fois par le singe, avait aussi pour objectif de fournir éventuellement une explication applicable à l'homme. Il s'agissait, en un mot, de savoir si le porc et le singe — comme l'homme — sont difficilement infectants pour le bœuf quoique facilement infectables par celui-ci.

Les résultats n'ont pas confirmé cette hypothèse; au contr
tuberculose bovine a paru gagner en virulence en passant par l
tout au moins. D'un autre côté et contre toute attente, la tub
humaine de passage soit par le porc, soit par la chèvre, n'a pas
forcée d'une manière appréciable quant à sa virulence pour le bœ

I

1° *Inoculation de la tuberculose humaine par injection intra-ma
et intra-pulmonaire.*

Vache n° 1. — Tuberculinée le 30 juin, dose, 30 centigramm
réaction. Poids, 360 kilogrammes.

Le 4 juillet, elle reçoit : *a*) dans le trayon antérieur gauche,
mètres cubes d'émulsion de ganglion de cobaye humain n° 2, avec
nombreux, longs et granuleux; *b*) dans la partie centrale du
gauche, une injection de la même préparation et à la même dose

Durée de l'observation. — La bête est abattue le 22 octobre, so
110 jours.

Modification de poids — Augmentation de 50 kilogrammes.

Symptômes cliniques. — Six jours après l'inoculation, la tem
monte jusqu'à 40°7, pour redescendre à la normale trois jours pl
Le pis devient gros, dur et douloureux; mais, à aucun momen
trouve de bacilles dans le lait.

Le 18 août, la tuberculine, à la dose de 30 centigrammes, do
réaction positive de 2°2. La mamelle reste enflammée pendant p
semaines encore, puis elle semble guérir tout à fait.

Le 17 octobre, une nouvelle épreuve à la tuberculine ayant d
résultat négatif, nous considérons la bête comme rétablie et no
dons de la faire abattre pour contrôler son état.

Autopsie. — Aucune lésion dans le pis ni dans les ganglion
maires. Dans la poitrine, quelques adhérences celluleuses de l
gauche et une nodosité, grosse comme une noisette, au centre du
inoculé. Cette nodosité est dure, enkystée, formée d'une masse
de couleur grise; elle ne renferme pas de bacilles visibles. Le g
bronchique correspondant présente une nodosité jaunâtre, sèch
grosseur d'un pois, et sans bacilles.

Inoculation au cobaye. — Un cobaye n° 12[3], inoculé le 23 octobr
accidentellement le 4 novembre, ayant déjà une petite nodos

ploïque qui sert à inoculer un cobaye n° 12^4, lequel meurt le 28 novembre de tuberculose généralisée avec bacilles nombreux, longs et grêles. Un cobaye n° 12^5, réinoculé le 28 novembre, meurt le 21 décembre avec des lésions très considérables, renfermant des bacilles nombreux et fins. Plusieurs cobayes sont ensuite inoculés successivement et deviennent tuberculeux. Le virus, dont l'énergie a été en augmentant, est, enfin, injecté, le 9 février, sous la peau d'un lapin n° 12, qui meurt le 9 avril, avec des lésions extrêmement graves, renfermant des bacilles nombreux, de dimensions et de formes variables.

Résultat. — Infection locale abortive, révélée par la tuberculine et par des lésions discrètes, virulentes d'abord pour le cobaye et ensuite pour le lapin.

2° *Inoculation, par voie sous-cutanée, de la tuberculose humaine ayant passé par le porc.*

Génisse n° 4, âgée de 5 mois, tuberculinée le 3 décembre, dose 15 centigrammes, sans réaction. Poids, 128 kilogrammes.

Le 20 décembre, elle reçoit, en injection sous-cutanée, au côté gauche du cou, 2 centimètres cubes d'émulsion d'organes du porcelet n° 1, infecté de tuberculose humaine et présentant des lésions peu prononcées avec bacilles rares, gros et longs, tuant un cobaye n° 11^2 en 39 jours, avec de grosses lésions, riches en bacilles grêles, longs et granuleux.

Cette première tentative d'infection n'ayant eu aucune suite, et la tuberculination pratiquée le 14 avril 1903 étant restée négative, on procède, le 21 avril 1903, à une nouvelle injection hypodermique de chaque côté du cou, d'une dose de 10 centimètres cubes d'émulsion préparée avec la matière caséeuse des ganglions gutturaux du porcelet n° 2 (tuberculose humaine).

Cette seconde inoculation n'ayant pas été plus active que la première et le sujet n'ayant pas réagi à une nouvelle épreuve de tuberculine, le 13 mai, l'expérience est considérée comme terminée dans le sens négatif, au moins pour le moment. Pour le surplus, l'observation sera continuée. La génisse avait gagné 15 kilogrammes.

RÉSUMÉ. — La tuberculose humaine ayant passé par le porc n'a pu être transmise à un veau par inoculation hypodermique, malgré une double tentative pratiquée avec un virus de deux sources différentes. (Sous réserve d'autopsie ultérieure.)

3° Inoculation de la tuberculose humaine par voie sous-cutanée et au de matériaux venant directement de l'homme ou repris sur la chè

Génisse n° 6, âgée de 4 mois, tuberculinée le 29 janvier 190 de 15 centigrammes, sans réaction. Poids, 133 kilogrammes.

1° Le 3 février 1903, elle reçoit, sous la peau du cou, une injec 2 centimètres cubes d'une émulsion préparée avec des ganglions chiques et mésentériques caséeux d'un enfant mort de tuberculos minale, sans autres lésions pulmonaires qu'une inflammation h tique récente.

La matière injectée, assez riche en bacilles longs et granuleux, même temps à inoculer les chèvres n°s 1 et 2, un lapin n° 4 e cobayes n°s 6³ et 16. Celui-ci meurt le 28 mars, avec lésions peu a de l'épiploon et du foie, mais graves de la rate; des tubercules gr les poumons et caséification des ganglions sus-sternaux qui renf des bacilles rares, grêles et longs. Le lapin n° 4 est sacrifié le 30 présente, au point d'inoculation sous-cutanée, quelques granu caséo-purulentes; les ganglions bronchiques et mésentériqu caséeux; l'épiploon offre quelques tubercules miliaires; le foi rate sont intacts; les poumons sont farcis de tubercules trans avec opacités caséeuses; sur la plèvre pariétale, existent des vég charnues, grosses comme des pois et rappelant les lésions de la p lière. Partout, bacilles nombreux, gros, les uns courts, les autre et granuleux. Les deux chèvres (voir observation) n'ont rien prés niveau des piqûres, ni ailleurs.

2° Cette première inoculation n'ayant donné aucun résultat ciable, la bête est soumise le 14 mars, sans plus de succès d'ail une même injection avec un produit identique prélevé dans les ga mésentériques et bronchiques caséeux d'un enfant tuberculeux q sentait des lésions miliaires des poumons, du foie, de la rate et de sans ulcérations intestinales. Un cobaye n° 73, inoculé pour c meurt le 2 mai, avec lésions tuberculeuses classiques, mais mo du type Villemin. Bacilles peu nombreux, longs, grêles, granule

3° Une tuberculination, à la dose de 15 centigrammes, faite le 1 porte la température de 38°8 à 40° C. La bête n'étant pas co comme sûrement malade, on lui injecte le 21 avril, de chaque cou, 5 centimètres cubes d'émulsion des lésions péritonéale chèvre n° 3 (tuberculose humaine), sans bacilles visibles, et d'autre part, à un cobaye n° 16² et à un lapin n° 32, de contr cobaye seul est devenu tuberculeux; le lapin était sain lorsq sacrifié après un mois d'observation.)

Cette nouvelle inoculation ayant été aussi négative que les précédentes, la bête est éprouvée à la tuberculine le 13 mai, dose de 20 centigrammes; réaction nulle.

Enfin, le 22 mai, on pratique une dernière injection sous la peau du cou, avec 10 centimètres cubes d'une émulsion des organes du cobaye n° 16^2 (par chèvre n° 3). Il en résulte une tuméfaction locale assez considérable avec adénite correspondante. Un mois plus tard, tout a disparu.

L'observation en était là quand nous avons arrêté ce compte rendu; mais elle sera continuée, l'animal étant laissé en vie. Il avait gagné 29 kilogrammes.

Résultat négatif après cinq mois. (Sous réserve d'autopsie ultérieure.)

Résumé. — Aucune des trois bêtes bovines soumises à l'épreuve de l'injection sous-cutanée, intra-mammaire ou intra-thoracique de matières tuberculeuses humaines, même après passage par le porc et la chèvre, n'a contracté une tuberculose évidente dans le temps que durèrent les observations. Une seule fois, l'inoculation a donné des lésions locales abortives; la réaction à la tuberculine a été nettement positive dans un cas, douteuse dans un autre et nulle dans le troisième. (Les deux derniers sujets sont encore vivants et tenus en observation.)

II

Inoculation de la tuberculose porcine par voie sous-cutanée et au moyen de matières infectantes reprises sur le cobaye.

Génisse n° 2, âgée de 4 à 5 mois, tuberculinée le 6 novembre, dose de 15 centigrammes, sans réaction. Poids, 105 kilogrammes.

Le 16 novembre 1902, elle reçoit en injection hypodermique, au côté gauche du cou, 2 centimètres cubes d'une émulsion d'organes tuberculeux du cobaye porcin n° 20, avec bacilles longs, en partie granuleux.

Le 20 novembre, elle reçoit de la même façon, au côté droit du cou, 2 centimètres cubes d'une émulsion semblable provenant d'un cobaye porcin n° 26^2, avec bacilles nombreux, grêles, les uns courts, les autres longs et granuleux.

Durée de l'observation. — 190 jours; mais l'observation n'était pas terminée au 25 mai, lors de la rédaction du protocole.

Modification du poids. — Augmentation de 40 kilogrammes.

Symptômes cliniques. — La température prise à partir du 18 novembre

la rate et les reins, rien dans le foie ni ailleurs.
et courts, qui, ensemencés sur pomme de terre
culture avec bacilles grêles assez courts, mais d
que les bacilles d'une autre culture bovine dont
demment.

Le 15 décembre, l'abcès s'ouvre spontanément
du pus, un bourbillon (phénomène de Koch). I
est assez rapide et bientôt il ne reste plus qu
grand comme une pièce de 1 franc.

Dans l'intervalle, le ganglion du même côté a
volume; mais deux mois plus tard, tout avait di

Le 14 avril 1903, on pratique une tuberculina
tigrammes, qui fait monter la température de 3

A la date du 13 mai, après une nouvelle tube
tive (la température passe de 39° à 39°4 C.), no
occupant le côté gauche du cou, et nous trouv
blée de volume, quelques petites masses calcifi
cules guéris ou en régression.

Examen microscopique. — Bacilles nombr

Inoculation d'épreuve. — Un lapin n° 6 et
dans le péritoine. Le cobaye, sacrifié le
légères, renfermant très peu de bacilles.

L'animal est laissé en vie pour suivre

Résumé. — L'inoculation à un veau
bacillifère (virulent pour le cobaye e
de vaches tuberculeuses, a produit
gressive, mais qui a paru régressiv
lésions étaient très minimes et li
L'observation n'étant pas terminé
réserve.

2° *Inoculation de la tuberculose*

Génisse n° 5, âgée de 4 à 5
dose 15 centigrammes, sans r

Elle reçoit, le 27 décembr
mètres cubes d'une émulsic
n° 35, mort de tuberculose
une quantité énorme de b
cobaye s'est montrée con

ou bien ont fait totalement défaut. Peut-être faut-il réserver une part d cette innocuité relative au petit nombre des bacilles dans les matériau employés;

2° La tuberculose porcine comme la tuberculose bovine ont montré dans les mêmes conditions, une virulence plus considérable pour le bovidés; mais les lésions produites, d'abord graves, quoique locales, on paru rétrocéder dans la suite, sauf dans un cas, où le virus bovin, repri sur un singe de deuxième passage, a donné la mort par infection général aiguë.

C. — Expériences sur le porc.

La virulence des bacilles de la pommelière pour le porc n'étant plu contestée, nous avons limité notre programme à la recherche de l réceptivité de cet animal : 1° vis-à-vis de la tuberculose humaine; 2° vis à-vis de la tuberculose porcine de passage par le singe.

Les premières expériences ont porté sur une série de quatre por celets de 8 semaines, bien portants, nourris jusqu'alors par leur mère e plus tard avec du lait de vache et d'autres aliments cuits. Deux d'entr eux, abattus après avoir subi les épreuves de l'infection, étaient tout fait sains; ils peuvent donc servir de témoins, comme aussi les autre sujets de la même portée encore vivants aujourd'hui.

Pour trois de ces animaux, nous avons adopté la méthode par inges tion et, pour le quatrième, nous avons procédé par les méthodes hypo dermique et intra-péritonéale.

La seconde série comprend deux porcelets de 5 semaines, tubercu linés sans réaction, à la dose de 10 centigrammes. Ces derniers animau ont reçu dans leur nourriture des lésions tuberculeuses de cobaye infectés par les singes porcins nos 36 et 37.

I. — Inoculation de matières tuberculeuses d'origine humaine.

Les produits infectants ont consisté soit *en crachats bacillifères*, so *en lésions de cobayes infectés avec le virus humain.*

a) *Ingestion de crachats bacillifères de plusieurs phtysiques.*

Un *porcelet n° 2* reçoit :

Le 1er juillet 1902,	environ	30	centimètres cubes	de crachats	riches en	bacilles.
Le 4	—	—	—	—	—	—
Le 17	—	—	10 à 15 centim.	—	—	—
Le 16 août	—	—	5 centimètres	—	—	—
Le 21 octobre	—	—	50 —	—	—	—

Du 15 au 22 janvier et du 4 au 12 février 1903, chaque jour, 50 centimètres cubes d'un mélange de crachats provenant de plusieurs malades de l'hôpital.

Durée de l'observation. — Le porc est abattu le 20 avril 1903, après neuf mois.

Modification de croissance. — Augmentation un peu en retard.

Symptômes cliniques. — Santé habituelle bonne, avec périodes d'inappétence et d'amaigrissement. Tuberculiné le 27 octobre 1902, dose de 10 centigrammes, avec légère réaction de 0.6° C.; idem le 14 janvier 1903, sans aucune réaction; idem le 15 avril, avec réaction insignifiante de 1° C., la température ne dépassant pas 39.6° C.

Autopsie. — Seuls, quelques ganglions gutturaux sont plus gros et pourvus de petits foyers caséeux ou caséo-calcaires de la grosseur d'un pois à une noisette; les autres organes, y compris les amygdales et l'intestin, sont normaux. Il existe cependant une végétation polypoïde sur la muqueuse du colon.

Examen microscopique. — Bacilles rares, gros et assez longs dans les lésions ganglionnaires.

Inoculations d'épreuve. — Deux cobayes, nos 2^4 et 5^1, sont inoculés dans le péritoine avec une émulsion de ganglion. Sacrifiés le 26 mai, ils présentent des lésions tuberculeuses peu prononcées dans l'épiploon et dans la rate, mais très intenses dans les ganglions sus-sternaux, mésentériques et inguinaux. Rien ailleurs. Bacilles rares, courts, assez gros.

La génisse n° 4, déjà inoculée le 20 décembre 1902, sous la peau du cou avec les lésions du porcelet n° 1 (tuberculose humaine), est soumise à la même opération avec les ganglions du porcelet n° 2, à raison de 10 centimètres cubes d'émulsion de chaque côté du cou.

Les suites ont été nulles dans les deux cas.

RÉSUMÉ. — Infection localisée aux ganglions gutturaux, la muqueuse du pharynx restant intacte. Bacilles présents et virulents pour les cobayes.

b) *Ingestion de lésions tuberculeuses de cobayes infectés par des bacilles humains de souches variées.*

Les *porcs nos 3 et 4* ont reçu dans leurs aliments :

Le 4 juillet 1902,	les organes	du cobaye	n° 2	renfermant	des bacilles	nombreux.
Le 9 —	—	—	n° 1	—	—	rares.
Le 22 —	—	—	n° 3	—	—	peu nombreux.

Le 29 août 1902,	les organes du cobaye	n° 1²	renfermant des bacilles		très	nombre	
Le 3 septembre 1902,	—	n° 6²	—	—		assez nombre	
Le 16 septembre —	—	n° 2²	—	—		peu nombre	
Le 27 septembre —	—	n° 4²	—	—	—	—	

Durée de l'observation. — Les porcs ont été abattus : le n° 3 ap 131 jours, le n° 4 après 192 jours.

Modifications de la croissance. — Augmentation régulière.

Symptômes cliniques. — L'état général resta toujours excellent, s pour le n° 3, qui devint paraplégique quelques jours avant d'être sacri L'épreuve de la tuberculine, à la dose de 10 centigrammes, le 27 octob fut négative pour le n° 4, et donna une réaction de 1.2° C. pour le n

Autopsie. — Le 12 novembre, le porc n° 3 est abattu et trouvé abso ment normal; il en a été de même pour le porc n° 4, abattu le 12 j vier 1903.

Examen microscopique. — Négatif.

Inoculation d'épreuve au cobaye. — Un ganglion suspect du porc n est inoculé au cobaye n° 17 qui meurt accidentellement après semaine, sans lésions apparentes.

RÉSUMÉ. — Deux résultats négatifs.

c) *Inoculation sous-cutanée et intra-péritonéale.*

Porcelet n° 1. — Afin de vérifier les faits souvent signalés d'infect du porc par l'homme, au niveau des plaies de castration (Tem Michael, etc.), nous avons déposé, le 1er juillet 1902, dans une incision pli du flanc, une petite quantité de crachats riches en bacilles; en mê temps, nous avons injecté, dans le péritoine, une émulsion préparée a les organes des cobayes nos 3 et 6, atteints de tuberculose d'orig humaine.

Durée de l'observation. — Le porcelet est abattu après 171 jours.

Modification de croissance. — Augmentation de poids et de tai moindre que chez les autres sujets de la même famille.

Symptômes cliniques. — La plaie du flanc, après avoir suppuré, persi à l'état de fistule donnant du pus avec bacilles rares, gros et longs; p elle se cicatrisa spontanément. Pendant ce temps, apparurent des no sités dans les ganglions et dans la paroi du flanc; une d'elles, incisé 2 octobre, renfermait une masse caséeuse avec bacilles peu nombre gros et longs. Tuberculination le 27 octobre, dose 10 centigramm avec réaction de 2° C.; idem, le 4 décembre, sans aucune réaction.

Autopsie. — Plaie cutanée tout à fait cicatrisée. Dans le péritoine, quelques granulations tuberculeuses en partie crétifiées, avec bacilles très rares, gros, longs; dans la paroi abdominale et dans les ganglions voisins, trois nodosidés caséo-purulentes, grosses comme des noisettes, avec bacilles peu nombreux. Quelques tubercules aussi dans le foie; mais rien dans les ganglions mésentériques, dans la rate ni dans les poumons. Un ganglion hépatique et un ganglion sus-sternal présentent chacun un petit foyer caséo-calcaire.

Examen microscopique. — Bacilles gros et longs, mais très peu nombreux dans toutes les lésions, pendant la vie comme après la mort. La rareté des bacilles est, d'ailleurs, chose fréquente dans la tuberculose naturelle du porc.

Inoculations d'épreuve sur le cobaye et sur le bœuf. — Deux cobayes, n°s 21^2 et 25^2, sont inoculés le 2 octobre avec la matière caséeuse d'une nodosité extraite du flanc; deux autres, n°s 11^2 et 30, sont inoculés le 20 décembre avec les lésions du péritoine et de la paroi abdominale. De plus, la génisse n° 4 a reçu, au cou, en injection hypodermique, une émulsion des diverses lésions, mais sans aucun résultat.

Quant aux cobayes, le n° 21^2 meurt, après 118 jours, d'une tuberculose assez étendue, avec bacilles rares, gros, longs et granuleux; le n° 25^2 meurt, après 176 jours, avec lésions de nécrose du foie et de la rate, tubercules de l'épiploon et des poumons; la gaine vaginale présente des tubercules gris et caséeux; les ganglions gutturaux, inguinaux, sus-sternaux et mésentériques sont caséifiés. Partout, des bacilles très peu nombreux, assez gros, longs, granuleux pour la plupart.

Le cobaye n° 11^2 meurt tuberculeux, avec grosses lésions, le 28 janvier 1903; le cobaye n° 30, sacrifié le 12 mai, est resté indemne.

Résumé. — Par injection hypodermique et intra-péritonéale, le virus tuberculeux humain (crachats ou lésions de cobayes) a provoqué chez le porc, après 171 jours, des altérations spécifiques locales, avec propagation discrète aux ganglions et à quelques organes voisins de l'endroit inoculé. Peu graves en apparence, ces lésions renfermaient des bacilles tuant le cobaye, mais inoffensifs pour le bœuf, du moins par le procédé d'inoculation employé.

Conclusions de nos expériences sur le porc.

La tuberculose humaine inoculée à quatre porcs, sous forme de crachats ou de lésions reprises sur des cobayes (trois par ingestion et un

Comme toujours, nos animaux étaient tuberculinés et les produits inoculés étaient contrôlés par l'examen microscopique et par l'épreuve révélatrice sur le cobaye.

Nous avons procédé exclusivement par injection soit dans les mamelles, soit sous la peau, soit dans la trachée, soit dans le thorax ou l'abdomen.

Chèvre n° 1. — Adulte, en lactation, tuberculinée sans réaction, à la dose de 10 centigrammes.

Elle reçoit, dans le trayon gauche, le 4 juin 1902, une émulsion de crachats bacillifères. N'ayant pas réagi à une nouvelle épreuve de la tuberculine, le 24 juin, elle reçoit, le lendemain, une injection, dans le trayon droit, d'une émulsion préparée avec les organes du cobaye n° 4 infecté de tuberculose humaine et renfermant très peu de bacilles. Le 4 juillet, une émulsion d'organes du cobaye n° 2, riches en bacilles humains, longs et granuleux, est injectée dans le tissu de la mamelle droite et, en même temps, dans le côté droit de la poitrine jusque dans le poumon. Tuberculinée à nouveau le 19 août, la chèvre donne une réaction positive : la température monte de 39° à 40.5° C. Enfin, le 3 février 1903, elle est inoculée, sous la peau du cou, avec une émulsion de ganglion caséeux d'enfant atteint de tabès mésentérique, sans participation des poumons.

Durée de l'observation. — La bête est abattue le 11 avril 1903, après 311 jours.

Modification du poids. — Augmentation sensible de l'embonpoint.

Symptômes cliniques. — Mammite aiguë gangréneuse à gauche; induration de la mamelle droite; suppuration des deux côtés, mais jamais de bacilles constatés par le microscope; des cobayes n°s 23 et 47 inoculés dans le péritoine ne deviennent pas tuberculeux. A part la fièvre résultant de la suppuration de la mamelle au début de l'expérience, la chèvre a toujours paru en bonne santé; elle a cependant réagi à la tuberculine, le 19 août et le 8 novembre. Aucune trace de l'injection hypodermique du 3 février.

Autopsie. — Lésions inflammatoires chroniques avec suppuration dans les mamelles; ganglions mammaires gros, non dégénérés; quelques nodules dans le foie et deux dans la rate; foyers caséo-calcaires de pommelière dans les poumons ainsi que dans les ganglions mésentériques, hépatiques, médiastinaux et bronchiques.

Examen microscopique. — Dans aucune des lésions, on ne trouve de bacilles de Koch.

Inoculation au cobaye. — Outre les inoculations négatives c
on a injecté dans le péritoine de deux cobayes nos 47² et 48 une ét
de divers organes altérés. Le n° 48 meurt, après 9 jours, par acc
ne présente aucune lésion tuberculeuse. Le n° 47² est sacrifié le 2
trouvé porteur de nodosités disséminées dans l'épiploon et dans
il présente, de plus, des ganglions sus-sternaux, bronchiques et
tériques volumineux, caséo-purulents avec bacilles rares, ass
longs et granuleux.

Résultat. — Infection généralisée, à marche très lente, révélé
sensibilité à la tuberculine, les caractères des lésions et l'inoc
positive au cobaye.

Chèvre n° 2. — Jeune, non en lactation, tuberculinée le 23 ju
dose de 10 centigrammes, sans réaction.

Elle reçoit le 25 juin, dans le trayon droit et dans la trachée,
mètre cube d'émulsion d'organes du cobaye n° 4, avec bacilles hu
rares; le 4 juillet, nouvelle injection trachéale et intraglandulair
émulsion préparée avec le cobaye n° 2, riche en bacilles humains.
culination le 19 août, à la dose de 10 centigrammes : la températur
de 39°2 à 40°4 C. Le 3 février, injection, sous la peau du cou, de
mètres cubes d'émulsion de ganglion bronchique caséeux, ri
bacilles et provenant d'un enfant tuberculeux (le même qui a ser
génisse n° 6 et à la chèvre n° 1).

Durée de l'observation. — La chèvre est abattue le 6 avril 190
285 jours.

Modification du poids. — Augmentation notable.

Symptômes cliniques. — Induration glandulaire avec sécrétion
lente, mais sans bacilles de Koch constatés à l'examen microsc
répété à plusieurs reprises. Toutefois, le cobaye n° 46 inoculé,
peau le 4 novembre 1902, avec le pus de la mamelle, meurt le 1
1903, après 112 jours, de tuberculose généralisée avec bacilles pe
breux et grêles. Une nouvelle inoculation du pus mammaire est f
2 mars, au cobaye n° 46², qui meurt le 13 mai, avec lésions tuberc
graves : foyers de nécrose du foie et de la rate; épiploon volumineu
glions mésentériques, bronchiques et sus-sternaux caséeux; tub
pulmonaires et épanchement pleural. Bacilles rares, grêles et cou

Quant à l'injection faite, au cou, avec le virus humain, elle est
absolument silencieuse.

Entin, l'épreuve de la tuberculine, déjà positive le 19 août,
encore trois mois plus tard.

Autopsie. — Embonpoint marqué. Dans la mamelle gauche, un foyer caséo-calcaire comme un gros pois, avec bacilles rares; le ganglion correspondant, augmenté de volume, présente quelques nodules calcifiés en partie, avec bacilles très rares. Dans les poumons, quelques nodosités dues à des linguatules bien vivantes, mais aucune lésion tuberculeuse, pas plus qu'au niveau de la piqûre faite au cou le 3 février.

Examen microscopique. — Bacilles rares, gros et longs dans le foyer caséeux de la mamelle droite et dans le ganglion correspondant.

Épreuve expérimentale. — Le cobaye n° 24, inoculé le 6 avril, est sacrifié le 27 mai; il présente quelques nodosités dans l'épiploon, dans la rate et dans les ganglions bronchiques, avec bacilles peu nombreux, gros, longs et granuleux.

Résultat. — Infection locale, sans tendance apparente à l'extension.

Chèvre n° 3. — Jeune bouc de 2 mois.

Le 1er juillet 1902, il reçoit, dans le péritoine, une émulsion d'organes bacillifères des cobayes n° 3 et n° 6 infectés de tuberculose humaine et abattus en vue de l'expérience réalisée. Le 4 juillet, nouvelle injection dans le péritoine d'une émulsion préparée avec le cobaye humain n° 2, riche en bacilles longs et granuleux.

Une tuberculination, à la dose de 10 centigrammes, faite le 8 octobre, donne une élévation de température de 39°4 à 41°5 C. et un malaise général considérable. La même épreuve, répétée le 26 janvier 1903, donne encore une réaction positive : la température s'élève de 39°7 à 40°6 C., avec état général grave; enfin, une troisième épreuve, le 14 avril, fait monter la température de 39°6 à 41°6 C.

Durée de l'observation. — Le sujet est sacrifié le 21 avril 1903, après neuf mois d'observation.

Modification de la taille. — Croissance régulière et excellent aspect général.

Symptômes cliniques. — Au cours de l'observation, en février 1903 surtout, l'animal a présenté une fièvre spontanée allant jusqu'à 41° C., mais qui a duré quelques jours seulement. Dès le mois d'août 1902, il existait, au niveau des piqûres du flanc, des nodosités facilement perceptibles au toucher, petites d'abord, puis de plus en plus grosses et plus nombreuses, les unes profondes, les autres intrapariétales. Une d'elles, incisée le 22 janvier 1903, montre une masse caséeuse, dans laquelle on trouve des bacilles rares, granuleux. L'épreuve de sa virulence est faite sur deux cobayes qui meurent : l'un, le n° 5^3, accidentellement; l'autre, le n° 2^3, avec des lésions encore peu accusées, après 40 jours de

survie, ce qui ne témoigne pas d'une augmentation de virulence p
cobaye du bacille humain passé par la chèvre. Il n'y avait pas de
cules visibles dans le foie ni dans la rate; l'épiploon était peu altéré
les ganglions bronchiques et mésentériques étaient caséo-purulen
poumons présentaient des tubercules translucides avec bacilles
grêles, longs et granuleux.

Autopsie. — Tubercules nombreux, du type pommelière, dissé
sur le péritoine pariétal et viscéral, sur le foie, l'intestin, l'estoma
testicules. Rien dans la rate ni dans les poumons. Dans la paroi ab
nale, foyers caséo-calcaires multiples, dont le plus gros occupe l'e
de l'inoculation. Les glanglions sus-sternaux, dits ganglions de l'i
teur des viandes de boucherie, sont caséo-calcaires. Toutes les lé
d'ailleurs, présentent une crétification déjà bien accusée.

Examen microscopique. — Pas de bacilles visibles.

Inoculations d'épreuve sur le cobaye, le lapin et le bœuf. — Un
n° 16², inoculé dans le péritoine, le 21 avril, est sacrifié le 22
montre des lésions peu avancées : on trouve quelques nodosités i
dans l'épiploon, des tubercules fins et rares dans le foie et dans la
laquelle est augmentée de volume; les ganglions sus-sternaux,
chiques et mésentériques sont tuméfiés et en partie caséeux. Les pou
sont parsemés de tubercules translucides. Pas d'épanchement pl
Bacilles assez nombreux, granuleux, de dimensions variables. Ils s
à une culture qui n'a pas réussi.

Une génisse n° 6 a reçu une injection de 5 centimètres cubes d'ému
de matière caséo-calcaire du péritoine, de chaque côté du cou, d
tissu cellulaire sous-cutané, mais sans aucun effet appréciable. Un
culation identique est renouvelée le 22 mai, avec les lésions du c
n° 16² ci-dessus, et, au moment où nous écrivons ces lignes, on co
un engorgement local avec adénite de voisinage.

Quant au lapin n° 32, il est sacrifié le 27 mai et trouvé indemne.

Résultat positif. — Infection péritonéale du type pommelière
extension aux ganglions sus-sternaux, indépendamment des lésions
paroi abdominale, au niveau de l'endroit inoculé.

Résumé. — La tuberculose humaine, inoculée à trois chèvres
injection dans les mamelles, dans le thorax ou dans le périto
donné : dans le premier cas, une infection locale, avec bacilles e
virulents pour le cobaye, 285 jours après le début de l'expérience;
les deux autres, une infection pommelière rappelant la maladie natu
mais sans bacilles visibles au microscope; seule, l'inoculation posi

des cobayes en a révélé la présence et la virulence. Chez deux chèvres, l'inoculation sous-cutanée d'émulsion de ganglions tuberculeux d'un enfant n'a rien donné.

Conclusions de nos expériences sur la chèvre.

1° La tuberculose humaine est transmissible à la chèvre et peut donner à cet animal des lésions généralisées du type pommelière;

2° Le virus humain de passage par l'organisme de la chèvre n'a pas montré d'augmentation de virulence pour le lapin ni pour le bœuf.

Conclusions générales.

Nous sommes arrivé au terme de notre travail et nous nous trouvons en présence des principaux documents invoqués par les partisans et les adversaires de l'identité spécifique de la tuberculose considérée chez l'homme et chez les animaux.

Nous avons dressé le bilan de la thèse uniciste et de l'antithèse séparatiste; il nous appartient maintenant d'en dégager la synthèse, en manière de conclusions.

Et pour nous en tenir strictement aux termes de la question qui nous est soumise, nous croyons être autorisé à répondre :

1° Oui, dans l'état actuel de nos connaissances, on doit admettre que la tuberculose humaine et la tuberculose des animaux domestiques forment une seule et même espèce morbide due à une seule et même espèce microbienne : le bacille de Koch;

2° *S'il existe des modalités variables du type morbide, il existe aussi des modalités non moins variables du type bacille tuberculeux. Ces modalités sont relatives à sa forme, à ses cultures et à sa virulence. Autrement dit, si la tuberculose est une zoonose protéiforme au point de vue clinique et anatomo-pathologique, elle ne l'est pas moins au point de vue bactériologique, non seulement quand on la considère chez des sujets de même espèce, mais encore et surtout quand on l'envisage chez des individus d'espèces différentes;*

3° *En principe, ces modalités du germe, toutes réelles qu'elles soie*

dépassent pas les limites de la variabilité du type spécifique : elles d'ailleurs, ni absolues ni permanentes, et on peut ajouter que pa caractères d'un spécimen de bacille tuberculeux quelconque, il n'en e que ne puissent posséder ou acquérir les autres spécimens du même

4° Les différences observées entre les divers représentants de bacille de Koch, reconnaissent comme facteur principal l'influence d qui leur sert d'habitat ordinaire, car on peut les effacer ou les faire ap artificiellement en modifiant les conditions d'existence de ces mi nismes, en terrains vivants ou inertes ;

5° Dans la nature, l'action plus ou moins persistante de certains animaux différents a imprimé au bacille de la tuberculose des modi particulières, plus ou moins profondes et plus ou moins stables, qui a à admettre des **variétés** *ou des* **races** *de ce bacille dont la spécifi néanmoins entière ;*

6° Parmi les variétés les mieux caractérisées, bien que d'une inconstante et inégale, nous pourrons en distinguer trois principales, cor dant à trois terrains animaux plus ou moins différents, ce sont : a **bovine** *propre surtout au bétail ; b la* **variété humaine** *vivant surto l'homme ; c la* **variété aviaire** *de beaucoup la plus séparée des parce qu'elle est adaptée à l'organisme des oiseaux qui s'éloigne aussi de celui des mammifères ;*

7° Cette division est purement conventionnelle et schématique, repose [illegible] des caractères qui ne sont qu'habituels mais non consta également prononcés ; de là des types de transition, non seulement espèces animales différentes, mais même dans une espèce déterminée ;

8° Les variétés humaine et bovine, d'ailleurs les plus proches, se con servent dans les milieux qui leur sont propres ; elles se confondent dans les animaux intermédiaires, tels que le cobaye, le lapin, le le chat, le singe, le cheval et même le porc et la chèvre, bien que cep pour eux aussi, la variété bovine soit habituellement la plus virulente ;

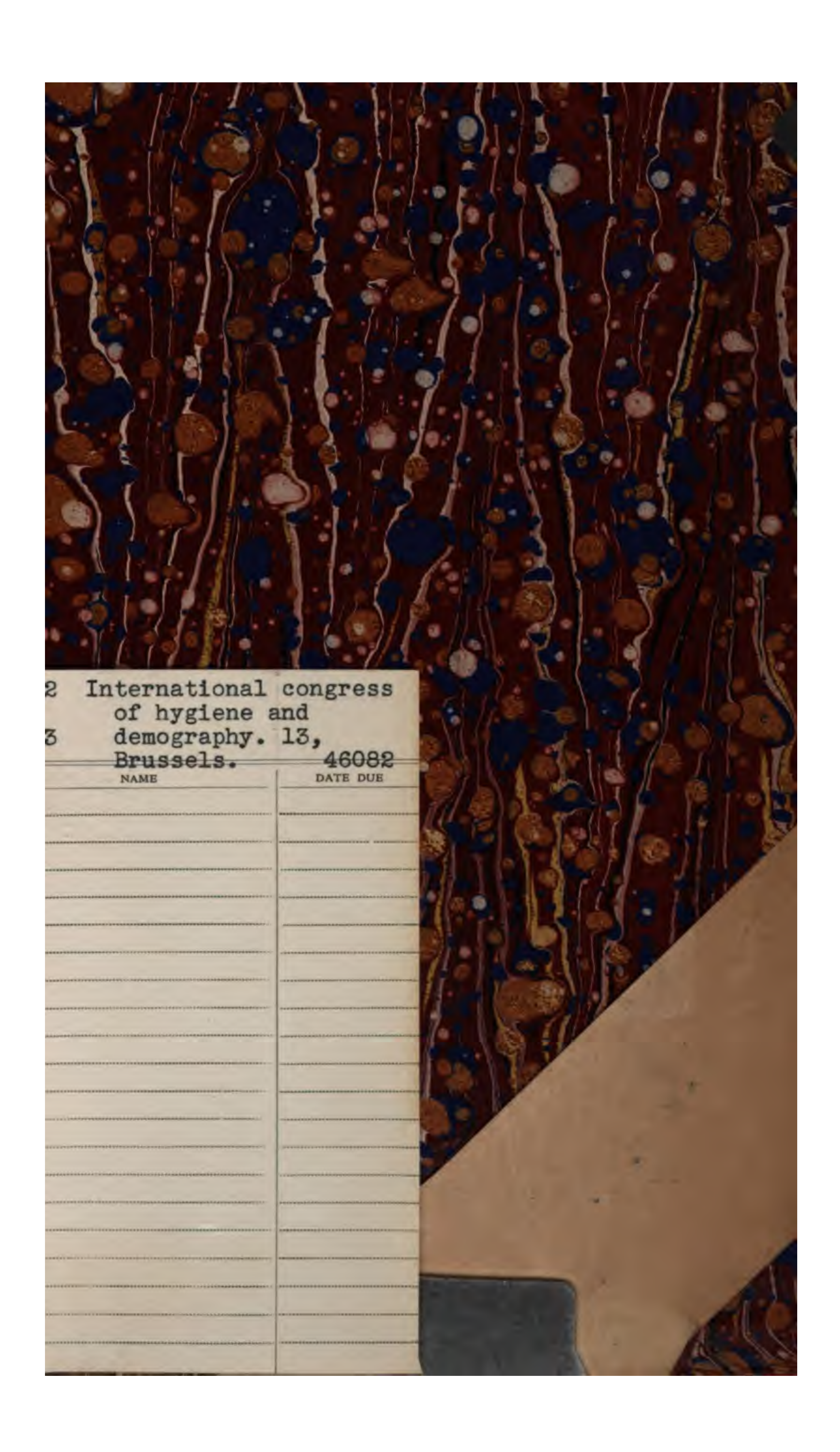
9° L'expérience ayant établi que ces variétés du bacille de Ko à la fois réversibles et susceptibles de passer d'une espèce animale à il y a lieu de se prononcer au point de vue hygiénique, quant au la contagion réciproque entre individus d'espèces différentes.

10° L'humanité, [illegible] est [illegible], car, [illegible] [illegible] la tuberculose se transmet principalement [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] rapport [illegible]

raison de sa haute virulence habituelle pour tous les animaux, y compris le singe, et de sa présence dans certains produits alimentaires, dans le lait notamment, est plus à redouter pour l'homme que ne l'est le virus humain pour le bétail.

Quant à la tuberculose aviaire, elle doit être considérée comme pratiquement très peu dangereuse pour les mammifères.

P. W. — 10323.



2 International congress
of hygiene and
3 demography. 13,
Brussels. 46082
NAME
DATE DUE

